

Sylwia Dębska

Received: 14.10.2011

Accepted: 02.12.2011

Published: 30.04.2012

Leczenie systemowe chorych na raka piersi z nadekspresją HER2. Część II

Systemic treatment of HER2-positive breast cancer. Part II

Системное лечение больных раком груди со сверхэкспрессией HER2. Часть II

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Piotr Potemski, prof. UM

Correspondence to: Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, tel.: 42 689 54 31, faks: 42 689 54 32

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

HER2-dodatni rak piersi charakteryzuje się bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem. W chwili obecnej istnieje możliwość zastosowania u tych chorych terapii ukierunkowanych na cel molekularny, jakim jest receptor HER2. Standardowo stosowanymi lekami tej grupy są przeciwciała monoklonalne trastuzumab i drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów HER2 i HER1 – lapatynib. Szacuje się, że około 25% guzów piersi jest HER2-pozytywnych – u tych chorych należy rozważyć wdrożenie terapii trastuzumabem. Warunkiem koniecznym rozpoczęcia leczenia jest wykazanie nadekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu *HER2* w komórkach nowotworowych. Trastuzumab stosowany w ramach leczenia uzupełniającego zwiększa przeżycie wolne od nawrotu o 7%, a przeżycie całkowite o 3%. Z kolei lek stosowany w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z rozsiałym rakiem piersi zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi, wydłuża czas przeżycia wolny od progresji oraz czas przeżycia całkowitego w porównaniu z samą chemioterapią. Szacuje się, że tylko połowa chorych HER2-pozytywnych odnosi korzyść kliniczną z terapii paliatywnej opartej na trastuzumabie. Istnieje kilka teorii tłumaczących zjawisko pierwotnej i wtórnej oporności na leczenie przeciwciałem. U chorych leczonych wcześniej chemioterapią opartą na antracyklinach i taksoidach, u których dochodzi do nawrotu lub progresji po leczeniu trastuzumabem, można zastosować drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych HER1/HER2 – lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. Obecnie trwają badania nad nowymi strategiami terapeutycznymi u chorych z HER2-pozytywnym rakiem piersi. Są to zarówno nowe przeciwciała „anty-HER2” (T-DM1, pertuzumab), jak i kolejne drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (neratynib).

Słowa kluczowe: nadekspresja HER2, trastuzumab, kardiotoxyczność, lapatynib, skutki uboczne leczenia lapatynibem, trastuzumab-DM1, pertuzumab, neratynib

Summary

HER2-positive breast cancer is associated with an aggressive clinical course and poor prognosis. At present, these patients may be offered targeted therapies directed against a specific molecular target, i.e. HER2 receptor. Standard agents of this class include trastuzumab (monoclonal antibody) and lapatinib (small-molecule inhibitor of HER2-receptor-associated tyrosine kinase). As estimated, about 25% of breast tumors are HER2-positive, and these patients are candidates for trastuzumab therapy. A precondition for initiation of the treatment is confirmation of overexpression of HER2 protein or amplification of *HER2* gene in tumor cells. Trastuzumab administered as adjuvant treatment improves recurrence-free survival by 7% and overall survival by 3%. On the other hand, the same drug combined with chemotherapy in patients with disseminated breast cancer increases objective response rate, improves progression-free survival and overall survival as compared with chemotherapy alone. As estimated,

only about 50% of HER2-positive patients obtained a clinical benefit following trastuzumab-based palliative treatment. There are several theories explaining the phenomenon of primary and secondary resistance to antibody-treatment. Patients previously undergoing with anthracycline- and taxoid-based chemotherapy, who experience recurrence or progression after trastuzumab, may benefit from administration of lapatinib, a HER1/HER2-associated small-molecule tyrosine kinase inhibitor, combined with capecitabine. Studies of novel therapeutic strategies in patients with HER2-positive breast cancer are underway, testing both new anti-HER2 antibodies (T-DM1, pertuzumab) and other small-molecule tyrosine kinase inhibitors (neratinib).

Key words: HER2 overexpression, trastuzumab, cardiotoxicity, lapatinib, lapatinib side effects, trastuzumab-DM1, pertuzumab, neratinib

Содержание

HER2-позитивный рак молочной железы характеризуется более агрессивным течением и сравнительно плохим прогнозом. В настоящее время у этих больных имеется возможность применять терапию, направленную на молекулярную цель, то есть рецептор HER2. В случае данной группы стандартно применяемым лекарственным средством является моноклональное антитело трастузумаб и мелкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы рецепторов HER2 и HER1 – лапатиниб. Оценивается, что около 25% опухолей молочной железы HER2-позитивны. В отношении этой группы больных желательнее рассмотреть внедрение курса лечения с применением трастузумаба. Условие, необходимое для применения лечения – доказать наличие сверхэкспрессии белка HER2 или амплификации гена *HER2* в опухолевых клетках. Трастузумаб, применяемый в рамках дополнительного лечения, увеличивает выживаемость без рецидива заболевания на 7%, а полную выживаемость на 3%. Данный лекарственный препарат, применяемый в комбинации с химиотерапией у больных с диссеминированным раком молочной железы, в сравнении с одной лишь химиотерапией увеличивает процент объективных ответов, удлиняет срок полной выживаемости без прогрессирования болезни. Оценивается, что лишь в отношении половины HER2-позитивных больных паллиативная терапия, основанная на трастузумабе, является клинически благоприятной. Существует несколько теорий, поясняющих явление первичной и вторичной резистентности к лечению антителом. У больных, подвергавшихся раньше курсу лечения с сопутствующей химиотерапией, базирующей на антрациклинах и таксоидах, у которых наблюдается рецидив или прогрессирование болезни после лечения трастузумабом, можно применять мелкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ HER1/HER2 – лапатиниб в комбинации с капецитабином. В настоящее время проводятся исследования и разработки новых терапевтических стратегий у больных с HER2-позитивным РМЖ. Это не только новые антитела „анти-HER2” (T-DM1, пертузумаб), но также очередные мелкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (нератиниб).

Ключевые слова: сверхэкспрессия HER2, трастузумаб, кардиотоксичность, лапатиниб, побочные эффекты лечения лапатинибом, трастузумаб-DM1, пертузумаб, нератиниб

WSTĘP

Nadekspresja HER2 w komórkach raka piersi stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy. Stwierdzana jest u co czwartej kobiety z rozpoznaniem tego nowotworu. Receptor ten wraz z HER1, HER3 i HER4 należy do rodziny ludzkich przez błonowych receptorów dla czynników wzrostu (*human epidermal growth factor receptors*, HER). Receptory mają podobną budowę, składają się z części wewnątrzkomórkowej, przez błonowej i zewnątrzkomórkowej. Po pobudzeniu tworzą homo- lub heterodimery. Dimeryzacja aktywuje domenę wewnątrzkomórkową, która ma właściwości kinazy tyrozynowej i odpowiada za przekazanie sygnału istotnego dla wzrostu komórki nowotworowej na wewnątrzkomórkowe szlaki przewodzenia pobudzenia. Poznanie biologii HER2 umożliwiło stworzenie leków ukierunkowanych na ten cel molekularny. Przeciwciała monoklonalne trastuzumab rozpoznaje domenę zewnątrzkomórkową HER2 i po połączeniu z receptorem

INTRODUCTION

HER2 overexpression in breast cancer cells is an ominous prognostic factor, present in one out of four women affected with this malignancy. HER receptors (HER1, HER2, HER3 and HER4) belong to the family of human transmembrane epidermal growth factor receptors. They share a similar molecular structure, featuring an intracellular, a transmembrane and an extracellular component. Upon stimulation, they form homo- and heterodimers. Dimerization activates an intracellular domain, expressing properties of tyrosine kinase and resulting in transmission of signal initiating growth of tumor cell on intracellular signaling pathways. Better understanding of HER2 biology resulted in the development of agents directed against this molecular target. Monoclonal antibody trastuzumab recognizes the extracellular domain of HER2. By binding with the receptor, it blocks further signal pathway and initiates an ADCC immune response

blokuje płynącą od niego sygnalizację i uruchamia odpowiedź immunologiczną przeciw komórkom nowotworowym w mechanizmie cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC). Z kolei drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych HER1 i HER2 – lapatinib hamuje sygnał płynący od receptorów na poziomie domeny wewnątrzkomórkowej.

Niniejsza praca stanowi podsumowanie dotychczasowej wiedzy o leczeniu chorych na raka piersi z nadekspresją HER2+ ze szczególnym uwzględnieniem leków ukierunkowanych na ten cel molekularny.

TRASTUZUMAB W LECZENIU PALIATYWNYM

Pierwszym lekiem anti-HER2, który wszedł do praktyki klinicznej, jest przeciwciało monoklonalne trastuzumab. Lek można zastosować u chorych z udowodnioną nadekspresją HER2 lub amplifikacją genu *HER2* w komórkach raka piersi. Algorytm oceny stanu HER2 przedstawiono w I części artykułu (Curr. Gynecol. Oncol. 2011; 9: 227-237).

Leczenie trastuzumabem przynosi korzyść chorym na rozsialego raka piersi zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cytostatykami. Według różnych autorów monoterapia trastuzumabem umożliwia uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 19-35% chorych^(1,2). Bardziej efektywne jest leczenie skojarzone. Jednoczesne podanie trastuzumabu z doksorubicyną lub epirubicyną i cyklofosfamidem w 1. linii albo z paklitaksem u pacjentek leczonych wcześniej antracyklinami wydłużyło w porównaniu z samą chemioterapią czas do progresji (mediana 7,4 vs 4,6 miesiąca, $p < 0,001$), zwiększyło odsetek obiektywnych odpowiedzi (50 vs 32%, $p < 0,001$), wydłużyło czas trwania odpowiedzi (mediana 9,1 vs 6,1 miesiąca, $p < 0,001$) oraz czas przeżycia całkowitego (mediana 25,1 vs 20,3 miesiąca, $p = 0,046$)⁽³⁾. Podobnie skojarzenie trastuzumabu z docetaksem umożliwiło uzyskanie istotnego zwiększenia mediany czasu do progresji (11,7 vs 6,1 miesiąca, $p < 0,001$), czasu przeżycia całkowitego (31,2 vs 22,7 miesiąca, $p = 0,033$) i zwiększenia odsetka odpowiedzi obiektywnych (61 vs 34%, $p < 0,001$)⁽⁴⁾. Istotnym ograniczeniem dla terapii schematami zawierającymi antracykliny i trastuzumab jest kardiotoxyczność obserwowana nawet u 27% chorych otrzymujących takie leczenie^(3,5). Z tego względu skojarzenie to nie jest obecnie zalecane. Według wytycznych National Comprehensive Cancer Network wersja 2.2011 (NCCN) w skojarzeniu z trastuzumabem można podawać paklitaksel z lub bez karboplatyny, docetaksel, winorelbine lub kapecytabinę^(6,7). Wybór cytostatyku zależy od dotychczasowego przebiegu choroby, stosowanej wcześniej terapii oraz tolerancji leczenia. Przeciwciało podawane jest we wlewie dożylnym. Dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, kolejne dawki podawane w odstępach tygodniowych wynoszą 2 mg/kg. Równoważny schemat podawania leku obejmuje dawkę nasycającą 8 mg/kg i kolejne dawki 6 mg/kg podawane co 3 tygodnie. Leczenie stosuje się do progresji

(antibody-dependent cellular cytotoxicity) against cancer cells. On the other hand, small-molecule tyrosine kinase inhibitor lapatinib blocks receptor-dependent signal transmission at the level of its intracellular domain.

This paper reviews current state-of-the-art concerning treatment of patients with HER2-overexpressing breast cancer, with particular emphasis on agents directed against this molecular target.

TRASTUZUMAB IN PALLIATIVE TREATMENT

Monoclonal antibody trastuzumab is the first anti-HER2 agent introduced to clinical practice. It may be used in cases with confirmed overexpression of HER2 protein or amplification of *HER2* gene in breast cancer cells. The algorithm of determination of HER2 status has been discussed in detail in part I of this paper (Curr. Gynecol. Oncol. 2011; 9: 227-237).

Trastuzumab treatment may benefit patients with disseminated breast cancer, administered either as monotherapy or combined with other cytostatics. In several authors' opinion, trastuzumab monotherapy may provide an objective response in 19-35% of patients^(1,2). Combined treatment is by far more effective. Concomitant administration of trastuzumab and doxorubicin or epirubicin and cyclophosphamide as 1st line treatment or with paclitaxel in anthracycline-treated patients significantly improves progression-free survival (median 7.4 vs. 4.6 months, $p < 0.001$), objective response rates (50 vs. 32%, $p < 0.001$), duration of clinical response (median 9.1 vs. 6.1 months, $p < 0.001$) and overall survival time (median 25.1 vs. 20.3 months, $p = 0.046$)⁽³⁾. Similarly, combination of trastuzumab with docetaxel provided a significant benefit in terms of longer time to progression (11.7 vs. 6.1 months, $p < 0.001$), overall survival (31.2 vs. 22.7 months; $p = 0.033$) and better objective response rate (61 vs. 34%, $p < 0.001$)⁽⁴⁾. A considerable limitation of anthracycline- and trastuzumab-based protocols is severe cardiotoxicity, seen in up to 27% of patients undergoing such treatment^(3,5). Therefore, at present, combined treatment is not recommended. According to the guidelines of National Comprehensive Cancer Network v. 2.2011 (NCCN), trastuzumab may be combined with paclitaxel with or without carboplatin, docetaxel, vinorelbine or capecitabine^(6,7). Selection of cytostatic depends on previous clinical course of the disease, past therapy or treatment tolerance. Antibody is administered in the form of intravenous infusion. Loading dose is 4 mg/kg body mass, subsequent doses administered at weekly intervals are 2 mg/kg. An equivalent protocol foresees a loading dose of 8 mg/kg and subsequent doses of 6 mg/kg administered Q3W. The treatment continues until documented disease progression or development of intolerance. Trastuzumab treatment is believed to be beneficial even after disease progression^(8,9), although there are no convincing data from controlled clinical trials showing that continuation of trastuzumab therapy in the setting of disease progression with modification of

choroby lub wystąpienia objawów nietolerancji. Uważa się, że kontynuowanie leczenia trastuzumabem może być korzystne także po wystąpieniu progresji choroby^(8,9), nie ma jednak jednoznacznych danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną świadczących o tym, że kontynuowanie stosowania trastuzumabu po progresji ze zmianą skojarzonej chemioterapii jest wartościową opcją terapeutyczną, zwłaszcza że alternatywę stanowi zastosowanie lapatynibu skojarzonego z kapecytabiną⁽¹⁰⁾.

TRASTUZUMAB W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM

Trastuzumab znajduje także zastosowanie w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi po zabiegu operacyjnym. Najważniejsze badania kliniczne poświęcone temu zagadnieniu to HERA, NCCTG N9831, NSABP B-31, BCIRG, FinHER i PACS 04. Metaanaliza podsumowująca powyższe badania wskazuje, że immunoterapia uzupełniająca zmniejsza ryzyko nawrotu choroby o 7%, a ryzyko zgonu o 3%⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Na podstawie powyższych danych obecnie standardem w naszym kraju jest roczne leczenie uzupełniające trastuzumabem u chorych z HER2-pozytywnym naciekającym rakiem piersi, u których wymiar guza pierwotnego przekroczył 1 cm. Niemniej jednak wciąż nie znamy odpowiedzi na wiele pytań dotyczących roli i formy uzupełniającej immunoterapii. Badanie PACS 04 jako jedyne nie wykazało istotnej redukcji ryzyka nawrotu choroby u chorych otrzymujących trastuzumab. Do badania włączono tylko chore z zajęтыми węzłami chłonnymi pachowymi⁽¹⁶⁾. Z kolei badania HERA i FinHER stawiają pytanie, jak długo powinno trwać leczenie uzupełniające. Ciągłe oczekiwane są wyniki leczenia chorych, które w badaniu HERA otrzymywały trastuzumab przez 2 lata⁽¹⁴⁾. W badaniu FinHER immunoterapia skojarzona z chemioterapią trwająca zaledwie 9 tygodni pozwoliła na istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby⁽¹²⁾. Na pytanie, czy skrócona immunoterapia (związana w oczywisty sposób ze zmniejszeniem ryzyka powikłań i ograniczeniem kosztów) ma szansę stać się nowym standardem, być może odpowiedzą toczące się badania PHARE czy SOLD⁽¹⁷⁾.

Trastuzumab w ramach leczenia uzupełniającego podawany jest co 3 tygodnie w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg. Leczenie może być włączone po zakończonej chemioterapii lub radioterapii albo rozpoczęte w skojarzeniu z cytostatykami czy radioterapią.

Trastuzumab może być stosowany razem z radioterapią – postuluje się, że obie metody leczenia wykazują działanie synergistyczne, poza tym przyspieszone jest włączenie leczenia systemowego anti-HER2 i skraca się całkowity czas leczenia uzupełniającego. Takie postępowanie nie jest obciążone istotnie zwiększoną ostrą toksycznością⁽¹⁸⁻²⁰⁾, jednakże ewentualne odległe powikłania takiego skojarzenia są w chwili obecnej trudne do przewidzenia.

Wskazuje się obecnie na większą skuteczność leczenia uzupełniającego, jeżeli immunoterapia zostanie

added cytostatics is really a valuable therapeutic option, especially if an alternative would be the use of lapatinib with capecitabine⁽¹⁰⁾.

TRASTUZUMAB IN ADJUVANT TREATMENT

Trastuzumab is also used in adjuvant treatment of breast cancer patients subjected to surgery. Pivotal clinical studies concerning this issue are HERA, NCCTG N9831, NSABP B-31, BCIRG, FinHER and PACS 04. A meta-analysis summarizing these studies indicates that adjuvant immune therapy reduced the risk of disease recurrence by 7% and the risk of death by 3%⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Based on these data, current standard in Poland is a year-long adjuvant trastuzumab treatment of HER2-positive infiltrating breast cancer, whose primary tumor diameter exceeded 1 cm. Nevertheless, several issues related to the role and form of adjuvant immune therapy still remain unresolved. The PACS 04 study was the only one to show lack of significant reduction of risk of disease recurrence in trastuzumab-treated patients. Only patients with invaded axillary lymph nodes have been included in the study⁽¹⁶⁾. On the other hand, HERA and FinHER studies pose the question on optimal duration of adjuvant treatment. We still await data on treatment outcomes of patients who received trastuzumab for 2 years⁽¹⁴⁾. In the FinHER study, immune therapy combined with chemotherapy lasting only 9 weeks resulted in a significant reduction of risk of disease recurrence⁽¹²⁾. The question, whether shorter immune therapy (obviously associated with a reduced complication rate and reduced costs) has a chance to become a new therapeutic standard, hopefully may be answered by PHARE and SOLD trials, which are still underway⁽¹⁷⁾.

Trastuzumab as adjuvant treatment is administered Q3W at a loading dose of 8 mg/kg and continued at doses of 6 mg/kg. Treatment may be initiated after completed chemotherapy or radiotherapy, or administered combined with cytostatics or radiotherapy.

Trastuzumab may be administered combined with radiotherapy; both therapeutic modalities presumably exert a synergistic effect, implementation of systemic anti-HER2 treatment is accelerated and overall duration of adjuvant treatment is reduced. Such an approach is not associated with a significantly increased acute toxicity⁽¹⁸⁻²⁰⁾, although possible delayed adverse effects of such a combination are difficult to foresee at present.

Authors emphasize enhanced effectiveness of adjuvant treatment, if immune therapy is initiated concomitantly with taxoid-based chemotherapy⁽²¹⁾, particularly in patients at high risk of disease recurrence.

TRASTUZUMAB IN NEOADJUVANT TREATMENT

Trastuzumab is also active when used in the neoadjuvant setting. When combined with chemotherapy, it may

rozpoczęta razem z chemioterapią taksoidami⁽²¹⁾, szczególnie u chorych z dużym ryzykiem nawrotu choroby.

TRASTUZUMAB W LECZENIU PRZEDOPERACYJNYM (NEOADIUWANTOWYM)

Trastuzumab jest lekiem aktywnym w leczeniu przedoperacyjnym. W skojarzeniu z chemioterapią istotnie zwiększa odsetek całkowitych remisji potwierdzonych badaniem mikroskopowym (pCR), co potwierdziły badania Gianni'ego i wsp. (badanie NOAH, 43 vs 23%, $p=0,002$)⁽²²⁾ oraz Buzdara i wsp. (66,7 vs 25%, $p=0,02$)⁽²³⁾. Taka odpowiedź na leczenie istotnie poprawia rokowanie u chorych leczonych przedoperacyjnie⁽²²⁾. Jednak w powyższym wskazaniu trastuzumab nie ma formalnej rejestracji.

POWIKŁANIA LECZENIA TRASTUZUMABEM

Kardiotoksyczność jest najpoważniejszym powikłaniem związanym z leczeniem trastuzumabem. Nawet u 27% chorych z rozsiałym rakiem piersi otrzymujących przeciwciało w skojarzeniu z antracyklinami obserwowano dysfunkcję mięśnia sercowego, z czego u 16% wystąpiła niewydolność krążenia w II/IV° wg NYHA. Skojarzenie trastuzumabu z paklitaksem skutkowało powikłaniami kardiologicznymi u 13% chorych, w tym ciężkimi u 2%. Istotne powikłania kardiologiczne obserwowane były u 0-4,1% chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem, a u większego odsetka chorych przedwcześnie kończono leczenie ze względu na zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca – w badaniu NSABP B-31 dotyczyło to 14% leczonych^(5,24). Ryzyko powikłań jest większe u chorych wcześniej otrzymujących antracykliny. Immunoterapia wiąże się z tzw. II typem (odwracalnym) kardiotoksyczności. Mechanizm tego zjawiska jest złożony. Trastuzumab, hamując HER2-zależny sygnał w kardiomiocytach, zaburza zachodzące w nich procesy odpowiedzi na stres. Prawdopodobnie uruchamia także immunologiczną odpowiedź komórkową przeciw komórkom mięśnia sercowego oraz przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego naczyń⁽⁵⁾. Uszkodzenia wywołane trastuzumabem, jakie można uwidocznic w kardiomiocytach przy pomocy mikroskopu elektronowego, to ogniskowa wakuolizacja, pleomorfizm mitochondriów i zwłóknienie na pograniczu komórek⁽²⁵⁾.

W związku z tym zarówno przed włączeniem leku, jak i podczas terapii konieczne jest monitorowanie stanu układu krążenia, polegające na ocenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF). Badanie wykonuje się przy kwalifikacji, a następnie co 3 miesiące podczas leczenia i przez rok po zakończeniu. Trastuzumab można podać, gdy LVEF $\geq 55\%$, w wyjątkowych sytuacjach klinicznych akceptowalną jest LVEF 40-50%. W razie zmniejszenia LVEF w trakcie leczenia poniżej 50% lub o więcej niż 10% poniżej wartości wyjściowej lub wystąpienia objawów niewydolności serca

significantly increase complete remission rate documented by microscopic studies (pCR), as confirmed by the study by Gianni et al. (NOAH trial; 43 vs. 23%, $p=0.002$)⁽²²⁾, and Buzdar et al. (66.7 vs. 25%; $p=0.02$)⁽²³⁾. Such a therapeutic response significantly improves prognosis in patients treated prior to surgery⁽²²⁾. Unfortunately, currently trastuzumab is not formally registered for this indication.

COMPLICATIONS OF TRASTUZUMAB THERAPY

Cardiotoxicity is the most severe adverse effect of trastuzumab therapy. Even up to 27% of patients with disseminated breast cancer, receiving antibody combined with anthracyclines, showed signs of heart muscle dysfunction, thereof 16% developed NYHA II/IV° heart failure. Combination of trastuzumab and paclitaxel resulted in cardiologic complications in 13% of patients, thereof 2% were severe. Significant cardiologic complications have been documented in 0-4.1% of patients treated with trastuzumab as adjuvant therapy, while larger proportion of patients were forced to interrupt the treatment prematurely due to prohibitive reduction of left-ventricular ejection fraction: in the NSABP trial this was the case in 14% of patients^(5,24). The risk of complications is higher in patients previously treated with anthracyclines. Immune therapy is associated with type II (reversible) cardiotoxicity. The mechanism of this phenomenon is complex. By blocking HER2-dependent signal transmission in cardiomyocytes, trastuzumab disrupts their response to stress situations. It may also initiate a cellular immune response against cardiac muscle cells and contributes to the development of vasculitis⁽⁵⁾. Trastuzumab-resulting lesions, visualized in cardiomyocytes by electron microscopy, include focal vacuolization, mitochondrial pleomorphism and fibrosis at the cell-cell interface⁽²⁵⁾.

Therefore, both before starting and during the treatment, monitoring of the cardiovascular system is mandatory, including evaluation of left-ventricular ejection fraction (LVEF). This is performed at initial qualification and subsequently every 3 months during treatment and for one year after its completion. Trastuzumab may be administered when LVEF exceeds 55%, in exceptional clinical situations the acceptable level is 40-50%. If LVEF decreases below 50% or by over 10% in relation to baseline or when faced with signs of heart failure, the treatment must be interrupted and, depending on the patient's status, appropriate cardiologic treatment should be instituted. In the case of prompt improvement and normalization of LVEF, trastuzumab treatment may be resumed and continued combined with cardioprotective regimen⁽²⁵⁾.

Trastuzumab does not induce side effects typical for chemotherapy. A small proportion of patients may develop hypersensitivity reactions or influenza-like symptoms, which usually resolve after symptomatic treatment.

należy przerwać leczenie i w zależności od stanu pacjentki wdrożyć odpowiednie leczenie kardiologiczne. W przypadku szybkiej poprawy stanu chorej i normalizacji LVEF można wznowić leczenie trastuzumabem z kontynuowaniem leczenia kardiologicznego⁽²⁵⁾.

Trastuzumab nie powoduje skutków ubocznych charakterystycznych dla chemioterapii. U niewielkiej grupy chorych może powodować wystąpienie nadwrażliwości lub pojawienie się objawów rzekomogrypowych, ustępujących po leczeniu objawowym.

Wśród chorych leczonych trastuzumabem stosunkowo często obserwuje się przerzuty do mózgu. Musolino i wsp. opublikowali w 2010 roku badanie obserwacyjne, do którego włączono 1458 chorych na inwazyjnego raka piersi w stadium I-III⁽²⁶⁾. Przerzuty do mózgu wystąpiły u 1,3% chorych bez nadekspresji HER2 i u 5% chorych HER2-pozytywnych ($p < 0,0001$). W analizie wieloczynnikowej nadekspresja HER2, leczenie trastuzumabem, wysoki indeks Ki-67 i brak ekspresji receptorów hormonalnych były niezależnymi czynnikami ryzyka przerzutów do mózgu. Spostrzeżenie to jest zgodne z aktualnymi poglądami, że nadekspresja HER2 stanowi marker agresywnego przebiegu choroby. Z drugiej strony skuteczna terapia systemowa lekiem, który ze względu na swą masę słabo penetruje przez barierę krew-mózg, wydłuża życie chorych i umożliwia ujawnienie przerzutów do mózgu⁽²⁷⁾. Istnieją jednak obserwacje, że u chorych HER2-pozytywnych leczonych trastuzumabem przerzuty do mózgu ujawniają się później niż u takich chorych nieotrzymujących leku⁽²⁸⁾. Ponadto badania retrospektywne wskazują, że kontynuowanie stosowania trastuzumabu u chorych z ujawnionymi przerzutami do mózgu, u których lek umożliwił dobrą kontrolę choroby poza ośrodkowym układem nerwowym, przedłuża przeżycie całkowite^(28,29). Zjawisko to tłumaczy się lepszym stanem ogólnym takich chorych wynikającym z dobrej odpowiedzi na leczenie zmian przerzutowych innych niż w mózgu⁽²⁹⁾. Jednakże zaobserwowano, że po miejscowym leczeniu przerzutów w mózgu bariera krew-mózg traci swoje właściwości i umożliwia penetrację leków nawet o tak dużych cząstkach jak przeciwciała⁽²⁸⁾.

OPORNOŚĆ NA TRASTUZUMAB

Jak wspomniano wyżej, ocena nadekspresji HER2 ma ograniczoną wartość predykcyjną dla terapii trastuzumabem. Niezależnie od pierwotnej oporności pojawiającej się u ponad połowy chorych pacjentki leczone paliatywnie z czasem rozwijają wtórną oporność na immunoterapię. Istnieje kilka teorii tłumaczących mechanizm powstawania oporności na leczenie trastuzumabem⁽³⁰⁻³⁴⁾. Prawdopodobnie jest to złożony proces i kilka czynników może odgrywać w nim istotną rolę. Schematycznie przedstawiono to na rys. 1. W związku ze złożonym mechanizmem działania trastuzumabu oraz jego synergizmem z cytostatykami wielu klinicystów uważa, że nawet przy progresji nowotworu należy kontynuować leczenie przeciwciałem. Istnieje

Trastuzumab-treated patients relatively often develop brain metastases. In 2010 Musolino et al. published the results of an observational study involving 1458 patients with phase I-III invasive breast cancer⁽²⁶⁾. Brain metastases were present in 1.3% of patients without HER2 overexpression vs. 5% in HER2-positive patients ($p < 0.0001$). In a multifactorial analysis, HER2 overexpression, trastuzumab treatment, an elevated Ki-67 index and lack of hormonal receptors were independent risk factors for brain metastases. This observation is concordant with current views, that HER2 overexpression is a marker of a more aggressive course of the disease. On the other hand, effective systemic treatment with a drug poorly penetrating the blood-brain barrier due to its molecular mass, contributes to longer patients' survival, thus enabling manifestation of brain metastases⁽²⁷⁾. Nevertheless, according to some reports, trastuzumab-treated HER2-positive patients develop brain metastases much later than similar patients not receiving this drug⁽²⁸⁾. Furthermore, retrospective trials indicate that continued administration of trastuzumab in patients diagnosed with brain metastases, where the drug provided a satisfactory extracerebral disease control, results in an improved overall survival^(28,29). This phenomenon may be explained by a better overall condition of these patients due to a favorable therapeutic response of extracerebral lesions⁽²⁹⁾. It has been noticed, however, that after topical treatment of brain metastases, blood-brain barrier loses its properties and enables penetration of even such large molecules as antibodies⁽²⁸⁾.

RESISTANCE AGAINST TRASTUZUMAB

As already mentioned, assessment of HER2 status has a limited predictive value for trastuzumab treatment. Independent of primary resistance, appearing in about half of the patients, those undergoing palliative treatment with time develop secondary resistance against immune therapy.

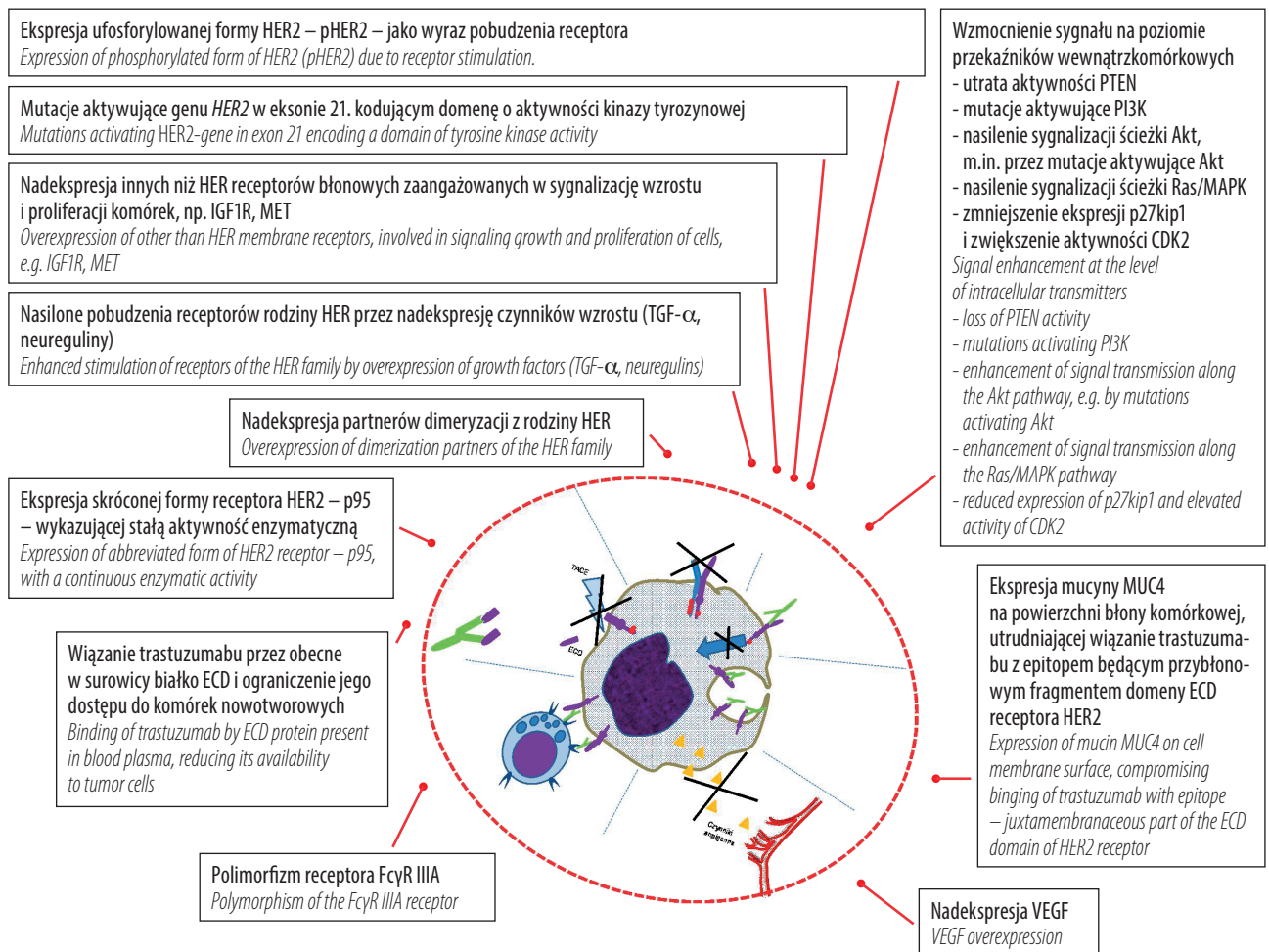
Several theories explain the mechanism of development of resistance against trastuzumab treatment⁽³⁰⁻³⁴⁾. It is probably a complex process and several factors may play a significant role. This is presented schematically in fig. 1. In view of complex mechanism of action of trastuzumab itself, as well as its synergism with cytostatics, many clinicians consider that antibody treatment should be continued even when faced with tumor progression. Some even believe that discontinuation of the drug in the setting of low-grade progression, may considerably accelerate this progression. Therefore, in clinical practice the drug is administered in spite of documented progression, while changing cytostatics used concomitantly. Such an approach is recommended by NCCN.

Minckwitz et al.⁽⁹⁾ published a prospective trial with randomized recruitment of patients concerning this issue. Patients who developed disease progression during

także przeświadczenie, że odstawienie leku przy progresji niewielkiego stopnia może tę progresję gwałtownie przyspieszyć. Dlatego też w praktyce często zdarza się, że pomimo stwierdzenia progresji podaje się lek dalej, jednocześnie zmieniając skojarzony cytostatyk. Postępowanie takie znajduje się pośród zaleceń NCCN.

Minckwitz i wsp.⁽⁹⁾ opublikowali prospektywne badanie z losowym doborem chorych dotyczące tego zagadnienia. Chore, u których doszło do progresji w trakcie leczenia trastuzumabem, otrzymywały kapecytabinę w monoterapii albo kontynuowały leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną. Kontynuowanie leczenia anti-HER2

trastuzumab treatment received capecitabine in monotherapy or continued trastuzumab combined with capecitabine. Continued anti-HER2 treatment enabled a longer progression-free survival (8.2 vs. 5.6 months, $p=0.03$) and higher objective response rate (48 vs. 27%, $p=0.01$), while not affecting overall survival. Noteworthy is that the study included patients in good general condition (one of inclusion criteria was Karnofsky Performance Score of no less than 60%, and in only 3% of the cases it was in the 60-70%). As these results have not been confirmed by other randomized trials and data derived from retrospective studies are contradicting, there are limitations



Rys. 1. Mechanizmy powstawania oporności na trastuzumab

Użyte skróty: receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1R, insulin-like growth factor 1 receptor), receptor MET (HGFR, hepatocyte growth factor receptor), inhibitor kinaz zależny od cyklin p27kip1 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B), kinaza 2 zależna od cyklin (CDK2, cyclin-dependent kinase 2), mucyna 4 (MUC4), fosfataza PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten), kinaza 3 fosfatydylinozitolu – PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase), kinaza serynowo-treoninowa Akt, GTP-aza białkowa Ras (Rat sarcoma), kinaza białkowa aktywowana mitogenami – MAPK (mitogen-activated protein kinase), transformujący czynnik wzrostu – TGF- α (transforming growth factor α)

Fig. 1. Mechanisms of development of resistance against trastuzumab

Abbreviations used: IGF1R – insulin-like growth factor 1 receptor; MET receptor (HGFR – hepatocyte growth factor receptor); CDK2 – cyclin-dependent kinase inhibitor 1B; MUC4 – mucin 4; PTEN – phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten; PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase; MAPK – miogen-activated protein kinase; TGF- α – transforming growth factor alpha

umożliwiło wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (8,2 vs 5,6 miesiąca, $p=0,03$) i zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (48 vs 27%, $p=0,01$), nie wpłynęło natomiast na czas przeżycia całkowitego. Warto przypomnieć, że do badania włączono chore w dobrym stanie ogólnym (warunkiem był stan sprawności według Karnofsky'ego $\geq 60\%$, ale tylko dla 3% pacjentek wynosił on 60-70%). Ponieważ wyników tych nie potwierdziły inne badania z randomizacją, a dane płynące z badań retrospektywnych są sprzeczne, istnieją ograniczenia związane z zapisami rejestracyjnymi trastuzumabu i dostępne są leki anti-HER2 kolejnego rzutu, dokładne zalecenia co do takiego postępowania nie są dotychczas sformułowane.

LAPATYINIB

Alternatywą dla chorych, u których dochodzi do nawrotu po immunoterapii lub progresji w trakcie jej stosowania, jest leczenie anti-HER2 2. rzutu. Lapatinib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych HER1 i HER2. Podobnie jak trastuzumab działa na ścieżkę przekazywania sygnału związaną z receptorami rodziny HER. Podczas gdy przeciwciało blokuje domenę zewnątrzkomórkową receptora HER2, lapatinib działa na poziomie wewnątrzkomórkowym, uniemożliwiając przekazywanie pobudzenia do jądra komórkowego. Związek konkuruje z ATP o jego miejsce wiązania w części kinazowej domen wewnątrzkomórkowych⁽³⁵⁾. Tworzy niekowalencyjne odwracalne wiązania z HER1 i HER2⁽³⁵⁾. Lapatinib jest lekiem o znacznie mniejszej masie cząsteczkowej niż trastuzumab (943 Da vs 145 000 Da), teoretycznie może więc dobrze penetrować barierę krew-guz i działać na przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym⁽³⁶⁾.

Lek zarejestrowano na podstawie badania Geyera i wsp., opublikowanego w 2006 roku⁽³⁷⁾, do którego włączono chore z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi z progresją po leczeniu trastuzumabem, antracyklinami i taksoidami. Otrzymały one lapatinib w skojarzeniu z kapecytabiną lub tylko kapecytabinę. Leczenie skojarzone wydłużyło czas wolny od progresji (mediana 8,4 vs 4,1 miesiąca, $p<0,001$), ale nie wpłynęło na zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (22% vs 14%, $p=0,09$). Dokonana po 2 latach powtórna analiza wyników wykazała zaledwie trend w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego ($p=0,177$)⁽³⁸⁾. Ciekawą obserwacją był mniejszy odsetek chorych z przerzutami do mózgu w momencie pierwszej progresji wśród tych otrzymujących lapatinib (4 vs 13%, $p=0,045$).

Na pewną aktywność lapatinibu w leczeniu zmian przerzutowych w mózgu wskazuje badanie II fazy autorstwa Lin i wsp.⁽³⁹⁾ Objęło ono 242 chore na raka piersi HER2-pozytywnego, leczone uprzednio trastuzumabem, u których wystąpiły przerzuty do mózgu. Wszystkie chore przebyły radioterapię mózgu, którą zakończono przynajmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania. Wszystkie były w dobrym stanie ogólnym – ECOG PS 0-2. Monoterapia lapatinibem umożliwiła zmniejszenie zmian przerzutowych

associated with registration of trastuzumab and other anti-HER2 second-line agents are available, precise recommendations concerning management of such cases have not been defined yet.

LAPATINIB

An alternative option for patients with recurrence after immune therapy or progression during treatment, is the second-line anti-HER2 therapy. Lapatinib is a small-molecule inhibitor of HER1 and HER2 tyrosine kinase. Similar to trastuzumab it affects the HER-dependent signal pathway. While the antibody blocks the extracellular domain of HER2, lapatinib acts at the intracellular level, inhibiting transmission of stimuli to the cell nucleus. The agent competes with ATP for its binding locus on the kinase part of intracellular domain⁽³⁵⁾, forming covalent reversible bonds with HER1 and HER2⁽³⁵⁾. Lapatinib has a much smaller molecular mass than trastuzumab (943 Da vs. 145 000 Da), so in theory it may penetrate easily the blood-tumor barrier and act on metastases within the central nervous system⁽³⁶⁾.

The agent has been registered based on the study by Geyer et al., published in 2006⁽³⁷⁾, which included patients with locally advanced or disseminated breast cancer with progression after treatment with trastuzumab, anthracyclines and taxoids. They received lapatinib combined with capecitabine or capecitabine alone. Combined treatment prolonged progression-free survival (median 8.4 vs. 4.1 months, $p<0.001$) but did not affect the rate of objective responses (22 vs. 14%, $p=0.09$). A repeat analysis of data performed 2 years later revealed just a trend towards prolongation of overall survival ($p=0.177$)⁽³⁸⁾. However, an interesting observation was smaller proportion of patients with brain metastases at the time of first progression among those receiving lapatinib (4 vs. 13%, $p=0.045$).

A certain activity of lapatinib in the treatment of brain metastases has been confirmed by a phase II trial authored by Lin et al.⁽³⁹⁾ The study included 242 patients with HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab, who developed brain metastases. All patients underwent brain irradiation, completed at least 2 weeks prior to recruitment to this study. All patients were in a good general condition (ECOG PS 0-2). Lapatinib monotherapy enabled reduction of brain metastases by at least 50% in 6% of the patients and by at least 20% in 17%. In the case of progression of peripheral lesions and possibly also of cerebral lesions during the next phase of the study, the patients could receive additionally capecitabine combined with lapatinib. Upon analysis of such an extended study it turned out that reduction of volume of brain metastases by at least 50% has been achieved in 20% of patients and by at least 20% – in 37%. Therefore a question arose, whether the therapeutic benefit in patients included in this study results from an earlier institution of topical treatment or addition of capecitabine.

w mózgu o $\geq 50\%$ u 6% chorych, a o $\geq 20\%$ u 17%. W razie progresji zmian obwodowych, a w kolejnej fazie badania także zmian w OUN chore mogły dodatkowo otrzymać kapecytabinę w skojarzeniu z lapatynibem. Po analizie tak rozszerzonego badania okazało się, że redukcję objętości zmian przerzutowych w mózgu o $\geq 50\%$ uzyskano u 20% chorych, a o $\geq 20\%$ u 37%. W związku z tym pojawia się pytanie, czy korzyść u chorych objętych badaniem nie wynika raczej z wcześniej zastosowanego leczenia miejscowego lub dodania kapecytabiny.

Metro i wsp.⁽⁴⁰⁾ opublikowali badanie obejmujące chore leczone wcześniej trastuzumabem z powodu rozlanego raka piersi, u których wystąpiły przerzuty do mózgu. Wyniki badania wskazują, że chore, które otrzymały lapatynib z kapecytabiną po stwierdzeniu rozsiewu do mózgu, miały dłuższy czas przeżycia całkowitego niż chore, u których kontynuowano leczenie trastuzumabem. Retrospektywny charakter badania i bardzo małe grupy chorych stwarzają konieczność potwierdzenia tych wyników. Otwarta jest także kwestia dotycząca roli leczenia miejscowego i jego ewentualnego skojarzenia z terapią systemową. Wydaje się zatem, że formułowanie jednoznacznych zaleceń co do stosowania lapatynibu u chorych z izolowaną progresją w ośrodkowym układzie nerwowym jest obecnie przedwczesne.

Lapatynib przyjmowany jest w postaci tabletek w leczeniu ciągłym. Zalecana dobową dawkę leku wynosi 1250 mg, tzn. 5 tabletek przyjmowanych jednorazowo co najmniej godzinę przed jedzeniem lub godzinę po jedzeniu. Zalecana dawka kapecytabiny wynosi 2000 mg/m² powierzchni ciała/dobę. Tabletki przyjmowane są w 2 dawkach co 12 godzin, w dniach 1.-14. cyklu trwającego 21 dni. Kapecytabinę należy przyjmować z jedzeniem lub w ciągu 30 minut po jedzeniu.

LAPATYNIB – SKUTKI UBOCZNE

Leczenie lapatynibem jest z reguły dobrze tolerowane. Najczęściej obserwowane skutki uboczne to biegunka (60%), wysypka (27%), nudności (44%) i zmęczenie (18%)^(37,41). U 1,6% chorych leczonych lapatynibem obserwowano zmniejszenie wartości LVEF, spośród nich 0,2% chorych miało objawy dysfunkcji mięśnia sercowego⁽⁴¹⁾.

Wysypka pojawiająca się u chorych leczonych lapatynibem morfologicznie przypomina zmiany skórne obecne u chorych otrzymujących inne leki ukierunkowane na receptor HER1 (EGFR), np. erlotynib, gefitynib, cetuksymab. Są to zmiany grudkowe i krostkowe obecne na twarzy, klatce piersiowej, plecach, które mogą przypominać zmiany typu zapalenia mieszkła włosowego. Nie ustalono dotychczas wytycznych leczenia zmian skórnych wywołanych lapatynibem. Objawy ustępują po przerwie w leczeniu lub jego zakończeniu. W wielu przypadkach skuteczne jest leczenie miejscowe z użyciem klindamycyny (żel 1%) lub podanie antybiotyku tetracyklinowego doustnie. Preparaty emolientowe działają łagodząco na suche zmiany skórne. Leczenie zmian 3-4° wymaga przerwy w przyjmowaniu lapatynibu, np. 2-tygodniowej⁽⁴²⁾.

Metro et al.⁽⁴⁰⁾ published a study recruiting women previously treated with trastuzumab for a disseminated breast cancer, who developed brain metastases. Their results indicate that patients treated with lapatinib combined with capecitabine after detection of cerebral spread, had a longer overall survival time as compared with women who continued the treatment with trastuzumab alone. Retrospective design of the study and very small groups of patients necessitate confirmation of these results. Role of topical treatment and its possible combination with systemic therapy is still a matter of debate. It appears then that phrasing of clear-cut recommendations concerning the use of lapatinib in patients with isolated progression in the central nervous system would be premature at present. Lapatinib is administered in the form of pills in continuous treatment. Recommended daily dose is 1250 mg, i.e. 5 pills administered once daily at least one hour prior to or after a meal. The recommended dose of capecitabine is 2000 mg/m²/day. Pills are administered in 2 doses every 12 hours on days 1-14 of a 21-days' cycle. Capecitabine should be ingested with meals or within 30 minutes thereafter.

SIDE EFFECTS OF LAPATINIB

Lapatinib treatment is usually well tolerated. Most often seen adverse effects include diarrhea (60%), eczema (27%), nausea (44%) and fatigue (18%)^(37,41). Up to 1.6% of lapatinib-treated patients demonstrate reduction of LVEF, thereof 0.2% have symptoms of cardiac muscle dysfunction⁽⁴¹⁾.

Eczema developing in lapatinib-treated patients is similar to skin lesions present in patients receiving other agents directed against the HER1 receptor (EGFR), e.g. erlotinib, gefitinib, cetuximab. These are papular and pustular lesions present on the face, chest and back, similar to those associated with inflammation of hair follicle. To date, no recommendations for management of skin lesions resulting from lapatinib treatment have been defined. Symptoms resolve after interruption or termination of treatment. In many cases, effective is topical treatment using clindamycin (1% gel) or tetracycline administered orally. Emollients may soothe dry skin lesions. Treatment of 3-4° skin lesions requires an at least 2-weeks' interval in lapatinib treatment⁽⁴²⁾.

Diarrhea in lapatinib-treated patients usually ranges at level 1-2° in severity. Similar to skin lesions, there are no evidence-based recommendations concerning treatment of complications in the form of diarrhea. In such cases, an accepted approach is similar to that adopted in the management of diarrhea complicating capecitabine-based chemotherapy. In ailments at levels 1-2°, recommended are: diet modification (avoidance of lactose-rich meals), adequate hydration and standard doses of loperamid or other antidiarrheic drugs. Diarrhea at levels 3-4° or accompanying complications (acute abdominal pain, nausea,

Biegunka u chorych leczonych lapatynibem w większości przypadków ma nasilenie 1-2°. Podobnie jak w przypadku zmian skórnych nie istnieją oparte na faktach zalecenia dotyczące leczenia powikłań pod postacią biegunki. Przyjęto w tych wypadkach postępowanie podobne jak w leczeniu biegunki wywołanej chemioterapię kapecytabiną. W przypadku dolegliwości 1-2° zaleca się modyfikację diety (unikanie produktów zawierających laktozę), odpowiednie nawadnianie i standardowe dawki loperamidu lub innych leków przeciwbiegunkowych. Biegunka 3-4° lub towarzyszące jej powikłania (ostre bóle brzucha, nudności, wymioty, gorączka, odwodnienie) wymagają wstrzymania leczenia lapatynibem, należy także rozważyć hospitalizację i nawadnianie parenteralne. Powtórne włączenie lapatynibu możliwe jest po ustąpieniu powikłań i wiąże się z redukcją dawki leku^(41,42).

Wytyczne co do profilaktyki i kontroli powikłań kardiologicznych u chorych otrzymujących lapatynib są podobne jak u chorych leczonych trastuzumabem⁽⁴¹⁾.

HORMONOTERAPIA U CHORYCH NA RAKA PIERSI Z NADEKSPRESJĄ HER2

U połowy chorych na raka piersi z nadekspresją HER2 występuje ekspresja receptorów hormonalnych (HR)⁽⁴³⁾. U chorych takich rzadziej uzyskuje się obiektywną odpowiedź na hormonoterapię lub trwa ona krócej. Guzy piersi HR+/HER2+ zaliczane są do podtypu luminalnego B i chore z takim rozpoznaniem charakteryzują się gorszym rokowaniem niż te z rakiem luminalnym A, który nie wykazuje nadekspresji HER2⁽⁴⁴⁾. Badania przedkliniczne i obserwacje kliniczne wskazują, że komórki nowotworowe z nadekspresją HER2 pomimo obecności HR mogą być mniej wrażliwe na hormonoterapię⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. W warunkach laboratoryjnych wyindukowano oporność komórek nowotworowych z obecnością HR na różne formy hormonoterapii po transfekowaniu ich genami receptorów dla czynników wzrostu, a odwrócono ją po zablokowaniu na różnych etapach sygnałów płynących z receptorów HER⁽⁴⁸⁻⁵²⁾. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że ścieżki przekazywania pobudzenia receptorów dla czynników wzrostu i receptorów hormonalnych są na wielu etapach powiązane. W razie zablokowania sygnału hormonalnego komórka nowotworowa uzależnia swoje przeżycie od sygnalizacji z receptorów dla czynników wzrostu.

W 2005 roku ukazała się praca oceniająca odpowiedź na adiuwantową hormonoterapię w zależności od ekspresji receptorów dla czynników wzrostu⁽⁵³⁾. Pokazała ona, że nadekspresja HER1-3 wiąże się z wcześniejszym nawrotem (w ciągu 3 lat od początku leczenia) raka piersi u pacjentek leczonych uzupełniająco tamoksyfenem (21,4% pacjentek HER1-3+ vs 10% pacjentek HER1-3-). Jednocześnie zaczęły pojawiać się głosy, że u chorych po menopauzie z koekspresją HR i HER2 skuteczniejsza jest hormonoterapia inhibitorami aromatazy (IA) niż tamoksyfenem. Danych takich dostarczyły między innymi badania obejmujące

vomiting, fever and dehydration) necessitate interruption of lapatinib treatment and hospitalization with parenteral hydration should be considered. A re-administration of lapatinib is possible after resolution of complications, while drug dosage should be reduced^(41,42).

Guidelines concerning prevention and control of cardiologic complications in patients treated with lapatinib are similar to those adopted in trastuzumab-treated persons⁽⁴¹⁾.

HORMONAL THERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS OVEREXPRESSING HER2

About 50% of breast cancer patients overexpressing HER2 concomitantly express hormonal receptors (HR)⁽⁴³⁾. Such patients rarely achieve objective response to hormonal therapy or it is rather short-lived. Breast tumors HR+/HER2+ are classified as luminal subtype B and patients with this diagnosis have much poorer prognosis as compared with those with luminal subtype A, which does not show HER2 overexpression⁽⁴⁴⁾. Preclinical studies and clinical observations indicate that cancer cells overexpressing HER2, in spite of HR presence may be less susceptible to hormonal therapy⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. In the laboratory setting, resistance of HR-positive cancer cells against various forms of hormonal therapy has been induced after transfecting them with genes encoding growth factor receptors and eliminated after blocking of HER-dependent signals at various levels⁽⁴⁸⁻⁵²⁾. This is probably due to the fact that signal transmission pathways from hormonal and growth factor receptors are inter-related on many levels. When faced with blockade of hormonal signals, survival of cancer cells depends on growth factor receptor-dependent signaling.

In 2005, a paper appeared assessing the response to adjuvant hormonal therapy depending on expression of growth factor receptors⁽⁵³⁾. It showed that HER1-3 overexpression is associated with earlier recurrence (within 3 years since start of treatment) of breast cancer in patients receiving tamoxifen as adjuvant therapy (21.4% vs. 10% in HER1-3 positive and HER1-3 negative persons, respectively). At the same time, an idea has been expressed that postmenopausal patients with HR and HER2 coexpression may benefit more from hormonal therapy using aromatase inhibitors (AI) than from tamoxifen. Such data have been provided by studies including patients receiving hormonal neoadjuvant therapy⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. The P024 trial confirmed superior efficacy of AI over tamoxifen in obtaining clinical response in patients with HER1/2 positive and HR positive breast cancer, while the IMPACT study showed a trend in this direction.

These data have not been confirmed by large clinical trials comparing the effectiveness of adjuvant tamoxifen and AI in postmenopausal women. Both BIG 1-98⁽⁵⁷⁾ and ATAC^(46,58) trials indicate that low expression of ER and

chore otrzymujące hormonoterapię neoadiuwantową⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Badanie P024 wskazało na terapię IA jako skuteczniejszą od tamoksyfenu w uzyskiwaniu odpowiedzi klinicznej u pacjentek z rakiem piersi HER1/2+ i HR+, z kolei badanie IMPACT ujawniło trend w tym kierunku.

Danych tych nie potwierdziły jednak duże badania kliniczne porównujące skuteczność leczenia uzupełniającego tamoksyfenu i IA u kobiet po menopauzie. Badania BIG 1-98⁽⁵⁷⁾ i ATAC^(46,58) wskazują, że niska ekspresja ER i PR oraz nadekspresja HER2 wiąże są z krótszym czasem do nawrotu choroby niezależnie od rodzaju hormonoterapii, a cecha HER2+ nie jest czynnikiem predykcyjnym dla większej skuteczności IA.

Odkrycie związku między ścieżkami sygnałowymi receptorów hormonalnych i receptorów dla czynników wzrostu zainspirowało do przeprowadzenia badań klinicznych oceniających skuteczność hormonoterapii skojarzonej z blokadą receptorów HER1/2 u pacjentek z rozsiałym rakiem piersi. Badanie TANDEM⁽⁵⁹⁾, w którym chore po menopauzie z rozsiałym rakiem piersi HER2+ oraz ER i/lub PR+ otrzymały trastuzumab z anastrozolem lub tylko anastrozol, wykazało większą skuteczność leczenia skojarzonego w zakresie czasu wolnego od progresji choroby i korzyści klinicznej. Także w badaniu Johnstona i wsp.⁽⁶⁰⁾ podobna grupa chorych otrzymująca w ramach 1. linii leczenia paliatywnego lapatinib z letrozolem lub sam letrozol odniosła większą korzyść z leczenia skojarzonego. W żadnym z tych badań nie wykazano jednak różnicy w czasie przeżycia całkowitego.

Badanie te nie mają niestety odniesienia do aktualnego standardu leczenia rozsianego raka piersi HER2-pozytywnego, jakim jest chemioterapia skojarzona z trastuzumabem, która była dotychczas najbardziej skuteczna u chorych z tak agresywnie przebiegającą chorobą nowotworową. Podanie lapatinibu w ramach 1. linii leczenia także budzi zastrzeżenia, gdyż aktualne dane wskazują na miejsce tego leku w terapii 2. rzutu w skojarzeniu z kapecytabiną po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Nie ma natomiast wątpliwości, że proponowane wyżej leczenie charakteryzuje się najbardziej akceptowalnym profilem toksyczności. Jednak wymienione wcześniej zastrzeżenia powodują, że w praktyce trudno jest zidentyfikować chore, które odniosłyby największą korzyść ze skojarzenia hormonoterapii z leczeniem anti-HER2.

PERSPEKTYWY LECZENIA ANTY-HER2

Jakkolwiek wprowadzenie nowych leków ukierunkowanych na cel molekularny zmieniło rokowanie u chorych na HER2-pozytywnego raka piersi, to jednak odsetek niepowodzeń terapii ciągle pozostaje wysoki. W związku z tym trwają intensywne badania nad identyfikacją czynników predykcyjnych, które umożliwiłyby wyodrębnienie chorych mających szansę na uzyskanie korzyści z leczenia. Jednocześnie opracowywane są nowe leki anti-HER2. Poniżej omówiono najważniejsze z nich.

PR with overexpression of HER2 is associated with shorter time to disease progression, independent of type of hormonal therapy used, while the HER2+ trait is not a predictive factor for higher efficacy of AI.

Discovery of correlation between signal pathways of hormonal receptors and growth factor receptors triggered was an inspiration for further clinical trials, assessing the effectiveness of hormonal therapy combined with blockade of HER1/2 receptors in patients with disseminated breast cancer.

The TANDEM study⁽⁵⁹⁾, where postmenopausal patients with disseminated HER2+, ER and/or PR+ breast cancer received trastuzumab with anastrozole or anastrozole alone, revealed a superior effectiveness of combined treatment concerning progression-free survival and clinical benefit. In the study by Johnston et al.⁽⁶⁰⁾, a similar group of patients treated with lapatinib with letrozole or letrozole alone as 1st line therapy, benefited more from combined treatment. However, non of these studies showed any significant difference in overall survival.

Unfortunately, these studies have no relevance to current standard of management of disseminated HER2+ breast cancer, i.e. chemotherapy combined with trastuzumab, hitherto the most effective therapeutic modality in patients affected with such an aggressive malignancy. Administration of lapatinib as 1st line treatment is also objectionable, because currently available data position this agent together with capecitabine as 2nd line treatment, after failure of trastuzumab. There is no doubt that the above-mentioned protocol is associated with the most acceptable toxicity profile. However, due to objections mentioned earlier, identification of patients who would benefit most from combined hormonal and anti-HER2 therapy appears difficult in the clinical practice.

PERSPECTIVES OF ANTI-HER2 THERAPY

Even though introduction of novel agents directed against a molecular target improved the outlook in patients with HER2-positive breast cancer, the failure rates still remain high. Therefore, intense research is underway, aiming at identification of predictive factors enabling selection of patients with the best chance of obtaining a therapeutic benefit. Concomitantly, novel anti-HER2 agents are being developed. Most important thereof are reviewed below.

Neratinib is a small-molecule irreversible inhibitor of HER1/HER2/HER4-associated tyrosine kinase⁽⁶¹⁾. It binds with conservative cysteine radical Cys 797 at its catalytic domain. In a phase II study, the drug provided objective response in 24% of patients previously treated with trastuzumab and in 56% of antibody-naive persons. Median progression-free survival was 22.3 vs. 39.6 weeks⁽⁶²⁾.

Trastuzumab-DM1 (T-DM1) is a conjugate of anti-HER2 antibody with cytostatic maytansine, precluding formation of karyokinetic spindle⁽⁶³⁾. Both molecules are bound covalently by a thioether link MCC ([N-maleimidomethyl]

Neratinib jest drobnocząsteczkowym nieodwracalnym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów HER1, HER2 i HER4⁽⁶¹⁾. Łączy się z konserwatywną resztą cysteinową Cys 797 w ich części katalitycznej. W badaniu II fazy lek umożliwił uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 24% chorych leczonych uprzednio trastuzumabem i u 56% chorych, które nie otrzymały wcześniej przeciwciała. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 22,3 i 39,6 tygodnia⁽⁶²⁾.

Trastuzumab-DM1 (T-DM1) jest koniugatem przeciwciała anti-HER2 i cytostatyku majtansyny, który uniemożliwia formowanie wrzeciona kariokinetycznego⁽⁶³⁾. Obie cząstki są połączone kowalencyjnie łącznikiem tioeterowym MCC (*[N-maleimidomethyl]cyclohexane-1-carboxylate*). Trastuzumab umożliwia dostarczenie chemioterapeutyku bezpośrednio do komórek nowotworowych z nadekspresją HER2 z ograniczeniem ekspozycji zdrowych tkanek. Po przyłączeniu do receptora kompleks ulega endocytozie i degradacji w lizosomach, z których uwalniany jest aktywny metabolit Lys-MCC-DM1. Jednocześnie trastuzumab działa przeciwnowotworowo w mechanizmie omówionym wcześniej⁽⁶⁴⁾. W badaniu II fazy, którym objęto chore poddane wcześniej leczeniu anti-HER2 i chemioterapii, uzyskano obiektywne odpowiedzi u 26% z nich, a mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,6 miesiąca⁽⁶³⁾.

Pertuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw domenie HER2 odpowiedzialnej za dimeryzację receptora – po przyłączeniu do niej lek uniemożliwia homo- i heterodimeryzację receptora⁽⁶⁴⁾ i dalsze przekazywanie sygnału. Ponieważ pertuzumab wiąże inny epitop niż trastuzumab, sugeruje się, że leki te mogą działać synergistycznie⁽⁶⁵⁾. Ponadto badania przedkliniczne wykazały aktywność pertuzumabu w hamowaniu wzrostu komórek bez nadekspresji HER2, prawdopodobnie dzięki hamowaniu heterodimeryzacji wywołanej aktywacją przez ligand pozostałych receptorów HER będących partnerami dimeryzacji HER2. Jednakże badanie kliniczne II fazy nie potwierdziło aktywności leku u chorych z HER2-negatywnym rakiem piersi⁽⁶⁴⁾. Z kolei u chorych z nadekspresją HER2, które doświadczyły progresji w trakcie leczenia trastuzumabem, kontynuacja stosowania tego ostatniego w skojarzeniu z pertuzumabem umożliwiła uzyskanie obiektywnych odpowiedzi rzędu 24% i mediany przeżycia wolnego od progresji równej 5,5 miesiąca⁽⁶⁵⁾.

Trwają także badania nad skutecznością tzn. podwójnej blokady HER2, polegającej na kojarzeniu 2 leków ukierunkowanych na ten cel molekularny. Jedno z ważniejszych to ALTTO i NeoALTTO porównujące skuteczność trastuzumabu, lapatynibu i skojarzenia obu w leczeniu uzupełniającym i przedoperacyjnym chorych na HER2-pozytywnego raka piersi⁽⁶⁶⁾.

Równoległy nurt badań obejmuje próby odwracania oporności na leki anti-HER2 poprzez kojarzenie ich z inhibitorami białek zaangażowanych w kolejne etapy przekazywania sygnału pobudzenia płynącego od receptora, np. PI3K czy mTOR. Wymienione badania dają nadzieję chorym na znalezienie

cyclohexane-1-carboxylate). Trastuzumab enables delivery of the cytostatic directly to cancer cells overexpressing HER2, while reducing exposition of healthy tissue. Upon binding with receptor, the complex undergoes endocytosis and degradation in lysosomes, releasing an active metabolite Lys-MCC-DM1. Trastuzumab exerts also its own anticancer activity by mechanisms discussed earlier⁽⁶⁴⁾. In a phase II clinical trial recruiting patients previously undergoing anti-HER2 treatment combined with chemotherapy, objective response rate was 26% and median progression-free survival was 4.6 months⁽⁶³⁾.

Pertuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody directed against HER2 domain responsible for receptor dimerization: by binding, the agent blocks homo- and heterodimerization of receptor⁽⁶⁴⁾ and further signal transmission. As pertuzumab bind with an epitope other than trastuzumab, it is postulated that these drugs may act synergistically⁽⁶⁵⁾. Furthermore, preclinical studies revealed a potential of pertuzumab to block growth of cell not overexpressing HER2, probably by inhibiting heterodimerization activated by ligands of other HER receptors – partners of HER2 dimerization. However, a phase II clinical trial did not reveal any activity of this drug in patients with HER2-negative breast cancer⁽⁶⁴⁾. On the other hand, in patients with HER2 overexpression experiencing progression while on trastuzumab treatment, continued administration of the latter combined with pertuzumab provided objective clinical response in 24% of them and a median progression-free survival of 5.5 months⁽⁶⁵⁾.

Research focuses also on effectiveness of the so-called double HER2 blockade, consisting in combination of two agents directed against the same molecular target. Some of the most important studies in this area are ALTTO and NeoALTTO, comparing the effectiveness of trastuzumab, lapatinib and combination of both in adjuvant and neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive breast cancer⁽⁶⁶⁾.

A parallel stream of research encompasses attempts at reversal of resistance against anti-HER drugs by combining them with inhibitors of proteins involved in consecutive phases of signal transmission from such receptors as PI3K or mTOR.

These studies provide hope for discovering a novel and effective therapy or better use of already existing drugs. On the other hand, their multitude and lack of relevance to accumulated knowledge may complicate determination of their true place and role in the clinical practice.

SUMMATION

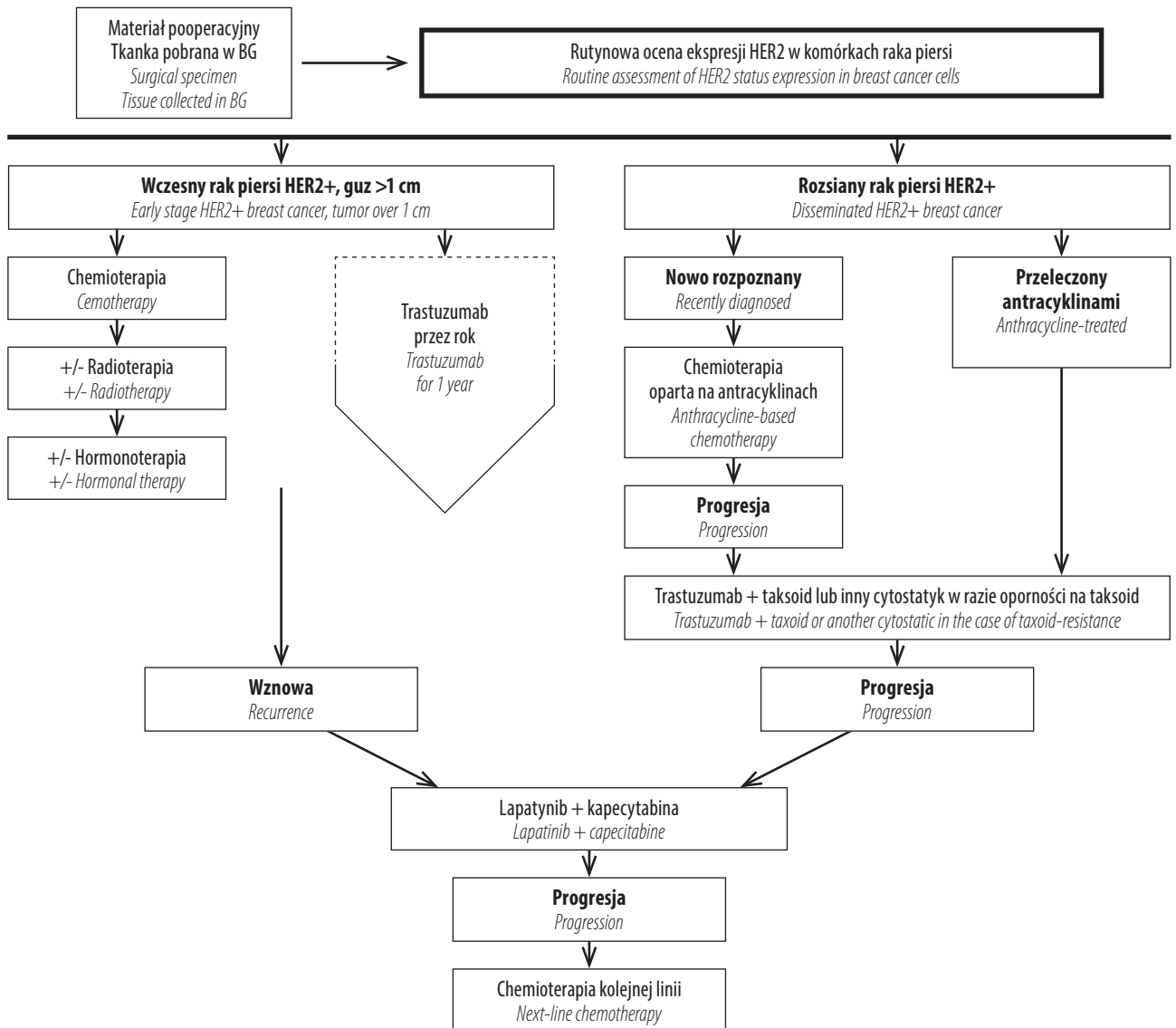
HER2 overexpression in breast cancer patients is associated with a poor prognosis. However, in the era of molecular targeted therapies, this receptor became a target for agents from this group. Currently in Poland, registered are two such preparations – antibody trastuzumab and small-molecule tyrosine kinase inhibitor lapatinib. Their role in

nowej skutecznej terapii czy lepsze zastosowanie istniejących już leków. Z drugiej strony ich mnogość i często brak odniesienia do zdobytej już wiedzy może owocować trudnością w ustaleniu ich miejsca w praktyce klinicznej.

PODSUMOWANIE

Nadekspresja HER2 jest związana ze złą prognozą u chorych na raka piersi. Jednakże w dobie terapii ukierunkowanych molekularnie receptor stał się celem dla leków z tej grupy. W Polsce w chwili obecnej zarejestrowane są 2 preparaty – przeciwciało trastuzumab i drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej – lapatynib. Ich rola w terapii chorych na raka piersi jest jak dotychczas zdefiniowana, a wytyczne dotyczące leczenia zostały ujęte w ramy

the treatment of breast cancer has been defined at present and guidelines concerning management of these patients have been incorporated in a therapeutic program, financed from public funds. Noteworthy is, however, that the effectiveness of these therapies is limited and current translation research may hopefully elucidate mechanisms responsible for primary and secondary resistance seen in these patients. Such data might change current standards of management. At present, patients with HER2-positive breast cancer may be offered the algorithm of treatment presented in fig. 2.



Rys. 2. Algorytm postępowania u chorych z HER2-pozytywnym rakiem piersi

Fig. 2. Algorithm of management of patients with HER2-positive breast cancer

programu terapeutycznego finansowanego z publicznych środków. Pamiętać jednak należy, że skuteczność wymienionych terapii jest ograniczona, a toczące się badania translacyjne być może wyjaśnią mechanizmy odpowiedzialne za pierwotną i wtórną oporność obserwowaną u chorych. Dane takie mogą zmienić aktualne standardy postępowania. Obecnie w leczeniu chorych z HER2-pozytywnym rakiem piersi można zaproponować algorytm postępowania przedstawiony na rys. 2.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. i wsp.: Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 719-726.
- Baselga J., Carbonell X., Castañeda-Soto N.J. i wsp.: Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2162-2171.
- Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. i wsp.: Use of chemotherapy plus 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.
- Wysocki P.J., Wysocki H.: Cardiovascular complications associated with biological therapies for breast cancer. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008; 8: 1551-1559.
- Burstein H.J., Keshaviah A., Baron A.D. i wsp.: Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The Trastuzumab and Vinorelbine or Taxane Study. *Cancer* 2007; 110: 965-972.
- Adres: <http://www.nccn.org/index.asp>.
- Bartsch R., Wenzel C., Hussian D. i wsp.: Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: An observational study. *BMC Cancer* 2006; 6: 63.
- von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. i wsp.: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1999-2006.
- Dębska S., Potemski P.: Kontynuowanie leczenia trastuzumabem po progresji u chorych na raka piersi – argumenty za i przeciw. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5: 189-197.
- Viani G.A., Afonso S.L., Stefano E.J. i wsp.: Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7: 153.
- Joensuu H., Bono P., Kataja V. i wsp.: Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5685-5692.
- 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.
- Piccant-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.
- Dahabreh I.J., Linardou H., Siannis F. i wsp.: Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008; 13: 620-630.
- Spielmann M., Roché H., Delozier T. i wsp.: Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6129-6134.
- Adres: www.clinicaltrials.gov.
- Shaffer R., Tyldesley S., Rolles M. i wsp.: Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother. Oncol.* 2009; 90: 122-126.
- Belkacémi Y., Gligorov J., Ozsahin M. i wsp.: Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1110-1116.
- Halyard M.Y., Pisansky T.M., Dueck A.C. i wsp.: Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2638-2644.
- Verma S., Lavasani S., Mackey J. i wsp.: Optimizing the management of HER2-positive early breast cancer: the clinical reality. *Curr. Oncol.* 2010; 17: 20-33.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377-384.
- Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. i wsp.: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3676-3685.
- Rayson D., Richel D., Chia S. i wsp.: Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1530-1539.
- Opolski G., Krzakowski M. (red.): Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Medical Education, Warszawa 2010.
- Musolino A., Ciccolallo L., Panebianco M. i wsp.: Multifactorial central nervous system recurrence susceptibility in patients with HER2-positive breast cancer: epidemiological and clinical data from a population-based cancer registry study. *Cancer* 2011; 117: 1837-1846.
- Lampson L.A.: Monoclonal antibodies in neuro-oncology: getting past the blood-brain barrier. *MAbs.* 2011; 3: 153-160.
- Park I.H., Ro J., Lee K.S. i wsp.: Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 56-62.
- Kirsch D.G., Ledezma C.J., Mathews C.S. i wsp.: Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2114-2116.
- Rososs J.S., Słodkowska E.A., Symmans W.F. i wsp.: The HER2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009; 14: 320-368.
- Mukohara T.: Mechanisms of resistance to anti-human epidermal growth factor receptor 2 agents in breast cancer. *Cancer Sci.* 2011; 102: 1-8.
- Valabrega G., Montemurro F., Aglietta M.: Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 977-984.

33. Valabrega G., Montemurro F., Sarotto I. i wsp.: TGF α expression impairs trastuzumab-induced HER2 downregulation. *Oncogene* 2005; 24: 3002-3010.
34. Huang X., Gao L., Wang S. i wsp.: Heterotrimerization of the growth factor receptors erbB2, erbB3, and insulin-like growth factor-I receptor in breast cancer cells resistant to Herceptin. *Cancer Res.* 2010; 70: 1204-1214.
35. Konecny G.E., Pegram M.D., Venkatesan N. i wsp.: Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 1630-1639.
36. Wood E.R., Truesdale A.T., McDonald O.B. i wsp.: A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res.* 2004; 64: 6652-6659.
37. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733-2743.
38. Cameron D., Casey M., Press M. i wsp.: A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 112: 533-543.
39. Lin N.U., Diéras V., Paul D. i wsp.: Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 1452-1459.
40. Metro G., Foglietta J., Russillo M. i wsp.: Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 625-630.
41. Moy B., Goss P.E.: Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007; 12: 756-765.
42. Frankel C., Palmieri F.M.: Lapatinib side-effect management. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2010; 14: 223-233.
43. Ellis M.J., Tao Y., Young O. i wsp.: Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3019-3025.
44. Onitilo A.A., Engel J.M., Greenlee R.T., Mukesh B.N.: Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin. Med. Res.* 2009; 7: 4-13.
45. Shou J., Massarweh S., Osborne C.K. i wsp.: Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2 positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 926-935.
46. Rasmussen B.B., Regan M.M., Lykkesfeldt A.E. i wsp.: Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 23-28.
47. Dowsett M., Allred C., Knox J. i wsp.: Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1059-1065.
48. Massarweh S., Osborne C.K., Jiang S. i wsp.: Mechanisms of tumor regression and resistance to estrogen deprivation and fulvestrant in a model of estrogen receptor-positive, HER-2/neu-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2006; 66: 8266-8273.
49. Osipo C., Meeke K., Cheng D. i wsp.: Role for HER2/neu and HER3 in fulvestrant-resistant breast cancer. *Int. J. Oncol.* 2007; 30: 509-520.
50. Konecny G., Pauletti G., Pegram M. i wsp.: Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 142-153.
51. Massarweh S., Osborne C.K., Creighton C.J. i wsp.: Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. *Cancer Res.* 2008; 68: 826-833.
52. Kurokawa H., Lenferink A. E., Simpson J.F. i wsp.: Inhibition of HER2/neu (erbB-2) and mitogen-activated protein kinases enhances tamoxifen action against HER2-overexpressing, tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Cancer Res.* 2000; 60: 5887-5894.
53. Tovey S., Dunne B., Witton C.J. i wsp.: Can molecular markers predict when to implement treatment with aromatase inhibitors in invasive breast cancer? *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 4835-4842.
54. Ellis M.J., Coop A., Singh B. i wsp.: Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3808-3816.
55. Ellis M.J., Ma C.: Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105: 33-43.
56. Rugo H.S.: The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 16-27.
57. Thürlimann B., Keshaviah A., Coates A.S. i wsp.: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2747-2757.
58. Gangadhara S., Bertelli G.: Long-term efficacy and safety of anastrozole for adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009; 5: 291-300.
59. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. i wsp.: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5529-5537.
60. Johnston S., Pippin S. Jr, Pivov X. i wsp.: Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538-5546.
61. Wong K.K., Fracasso P.M., Bukowski R.M. i wsp.: A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 2552-2558.
62. Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. i wsp.: Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1301-1307.
63. 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.
64. Gianni L., Lladó A., Bianchi G. i wsp.: Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1131-1137.
65. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. i wsp.: Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1138-1144.
66. Adres: www.clinicaltrials.gov.

Joanna Didkowska, Urszula Wojciechowska

Received: 11.01.2012

Accepted: 30.01.2012

Published: 30.04.2012

Epidemiologia nowotworów złośliwych narządów płciowych u kobiet w Polsce

Epidemiology of genital malignancies in the females in Poland

Эпидемиология злокачественных опухолей половых органов у женщин в Польше

Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. W. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Correspondence to: Dr n. med. Joanna Didkowska, Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: 22 546 20 81, e-mail: didkowskaj@coi.waw.pl, krn@coi.waw.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Cel pracy: Analiza epidemiologiczna nowotworów złośliwych występujących w obrębie żeńskich narządów płciowych w polskiej populacji. **Materiał i metoda:** Dane dotyczące zachorowań pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów, dane dotyczące zgonów pochodzą z Głównego Urzędu Statystycznego. Dane o zgonach w krajach Europy zaczerpnięto z bazy WHO (WHO Statistical Information System). Analizę trendów czasowych oparto na współczynnikach standaryzowanych według populacji świata. **Wyniki:** Nowotwory żeńskich narządów płciowych stanowią około 1/5 zachorowań na nowotwory wśród kobiet w Polsce. Najczęstszym schorzeniem są nowotwory trzonu macicy (ponad 5000 zachorowań), jajnika (około 3500) i szyjki macicy (ponad 3100). W ciągu ostatnich czterech dekad gwałtownie rosła zachorowalność na nowotwory trzonu macicy przy malejącym trendzie umieralności. Malejąca tendencja zachorowalności i umieralności jest obserwowana w raku szyjki macicy. Rak jajnika mniej więcej od dwóch dekad wykazuje stabilizację wartości współczynników zachorowalności i umieralności. Wskaźniki 5-letnich przeżyć w Polsce są niższe niż średnie obserwowane w krajach europejskich. **Wnioski:** Pośród nowotworów narządów płciowych kobiecych spadek zachorowalności dotyczy wyłącznie raka szyjki macicy, zaś spadek umieralności – zarówno raka szyjki, jak i trzonu macicy. Popularyzacja lub reorganizacja populacyjnych programów przesiewowych wczesnego wykrywania nowotworów złośliwych w połączeniu z upowszechnianiem wiedzy o czynnikach ryzyka karcinogenezy jest niezbędna do zahamowania „epidemii” nowotworów.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe, epidemiologia, rak szyjki macicy, rak trzonu macicy, rak jajnika

Summary

Aim of paper: Epidemiological analysis of malignant tumors developing within the female genital system in Polish population. **Material and method:** Data concerning incidence were obtained in the National Tumor Registry; data on mortality were obtained at the Head Statistical Bureau. Data on mortality in other European countries come from the WHO database (WHO Statistical Information System). Analysis of time trends was based on coefficients standardized with respect to global population. **Results:** Malignancies of the female genital system account for about 20% of malignant tumors in Polish females. Most common are: endometrial cancer (over 5000 new cases per year), ovarian cancer (about 3500) and cervical cancer (over 3100). Over the past 4 decades, we are witnessing a rapid increase of incidence of endometrial cancer and a trend towards decreasing mortality. A decline in both incidence and mortality is seen in cervical cancer. Ovarian cancer has reached stable coefficients of morbidity and mortality since about two decades. In Poland, 5-year survival indices are worse than mean values reported in most European countries.

Conclusions. In the area of female genital malignancies, reduction of incidence is seen only in cervical cancer, while reduction of mortality – both in cervical and in endometrial cancer. Popularization and reorganization of national screening programs designed to early detection of malignant tumors, combined with promulgation of awareness of risk factors of carcinogenesis are fundamental to control the “tumor epidemic”.

Key words: malignant tumors, epidemiology, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer

Содержание

Цель работы: Эпидемиологический анализ злокачественных опухолей в области женских половых органов в польской популяции. **Материал и метод:** Данные, касающиеся заболеваний, получены из Национального онкологического реестра, данные, касающиеся летальных исходов – из Главного статистического управления. Данные о смертельных случаях в странах Европы получены из базы ВОЗ (WHO Statistical Information System). Анализ тенденций по времени произведен на основании коэффициентов, стандартизованных в соответствии с мировой популяцией. **Результаты:** Опухоли женских половых органов составляют 1/5 онкологических заболеваний у женщин в Польше. К самым частым заболеваниям относятся опухоли тела матки (более 5000 заболеваний), яичника (около 3500) и шейки матки (более 3100). За последние четыре декады резко повысилось количество случаев заболеваемости опухолями тела матки при снижающейся тенденции к смертности. Снижающуюся тенденцию к заболеваемости и смертности наблюдают в случае рака шейки матки. Рак яичника за последних примерно двадцать лет показывает стабилизацию значений показателей заболеваемости и смертности. Показатели 5-летнего выживания в Польше ниже средних в европейских странах. **Выводы:** Среди опухолей женских половых органов снижение заболеваемости отмечено исключительно относительно рака шейки матки, а снижение смертности – относительно как рака шейки, так и рака тела матки. Популяризация или реорганизация популяционных скрининговых программ раннего обнаруживания злокачественных опухолей вместе с популяризацией знаний на тему факторов риска канцерогенеза необходимы для заторможения „эпидемии” опухолей.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, эпидемиология, рак шейки матки, рак тела матки, рак яичника

WSTĘP

W ciągu ostatnich 60 lat następowały w polskiej populacji zmiany, które można nazwać wręcz rewolucyjnymi. Zmienił się demograficzny obraz społeczeństwa – w latach 1963-2010 podwojeniu uległa liczba osób przeżywających 65. rok życia (5% mężczyzn i 9% kobiet w 1963 roku, 11% mężczyzn i 16% kobiet w 2010 roku), liczba osób mieszkających w miastach zwiększyła się z 49% w 1963 do 61% w 2010 roku⁽¹⁾.

Wzorzec umieralności w Polsce jest obecnie podobny do obserwowanego w innych krajach rozwiniętych (dominują choroby układu krążenia, nowotwory zajmują drugą pozycję, a choroby zakaźne stanowią przyczynę mniej niż 1% zgonów). Gwałtowne zmiany zachodziły również w sferze biologicznej – przykładowo wiek menarche obniżył się w latach 1980-2000 z 13,41 do 12,82 roku⁽²⁾ i w 2005 roku do 12,42 roku⁽³⁾. Przełom ustrojowy i ekonomiczny w końcu lat 80. przyniósł kolejne zmiany, szczególnie w populacji kobiet – czynniki cywilizacyjne i socjologiczne doprowadziły do znaczących zmian w modelu prokreacji (zmniejszenie dzietności kobiet – z 2,3 w 1980 do 1,4 w 2010 roku, opóźnienie wieku pierwszego porodu – 23,4 roku w 1980, 26,3 w 2010 roku). Wszystkie te czynniki miały wpływ na kondycję zdrowotną kobiet w Polsce^(1,4).

Choroby nowotworowe stały się dominującą przyczyną zgonów u kobiet, powodującą u progu XXI wieku 47%

INTRODUCTION

Changes occurring in the Polish population over the past 60 years may be considered revolutionary, at the very least. Demographic profile of the population changed dramatically. Since 1963 thru 2010, the proportion of persons living over 65 years almost doubled (5% of males and 9% of the females in 1963 vs. 11% of males and 16% of the females in 2010), while proportion of persons living in urban areas increased from 49% in 1963 to 61% in 2010⁽¹⁾.

Mortality pattern in Poland is now similar to that seen in other developed countries, with tumors and cardio-vascular diseases as the leading causes of death and infectious diseases accounting for less than 1% of deaths. Rapid changes occur also in the biological domain: since 1980 to 2000, the mean age of menarche dropped from 13.41 to 12.82⁽²⁾, to reach 12.42 in 2005⁽³⁾. Ground-breaking change of political and economical system of the late '80s caused further changes, particularly in the female population: civilization progress and sociological factors changed significantly the existing procreation model, reducing mean fertility rate from 2.3 in 1980 to 1.4 in 2010, postponement of first childbirth from 23.4 in 1980 to 26.3 in 2010. All these factors influenced the health condition of Polish women^(1,4).

Malignant tumors became the leading cause of mortality in women at the eve of XXI century, accounting for 47%

przedwczesnych zgonów w grupie wiekowej 45-64 lata (podczas gdy choroby układu krążenia były odpowiedzialne za 25% zgonów w tej grupie wieku). W grupie kobiet między 45. a 64. rokiem życia prawie połowa zgonów spowodowana jest chorobami nowotworowymi⁽⁵⁾. Zmiana tego niekorzystnego obrazu jest możliwa (co pokazuje przykład Wielkiej Brytanii, Szwecji, Finlandii). W przypadku niektórych nowotworów istnieje możliwość skutecznych działań mogących zapobiec chorobom nowotworowym i ich skutkom. Klasycznym przykładem skuteczności takich przedsięwzięć są programy profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów szyjki macicy⁽⁶⁾.

CEL PRACY

Spośród nowotworów występujących u kobiet w Polsce około 12 000 nowych zachorowań to zachorowania na nowotwory żeńskich narządów płciowych (około 20%). Zgony z powodu nowotworów żeńskich narządów płciowych stanowiły w pierwszej dekadzie XXI wieku około 15% wszystkich zgonów nowotworowych u kobiet⁽⁵⁾. Celem pracy jest epidemiologiczna analiza zachorowalności i umieralności na nowotwory żeńskich narządów płciowych w Polsce w ostatnich dekadach.

MATERIAŁ I METODA

Podstawowy materiał stanowią dane o zgonach z Głównego Urzędu Statystycznego z lat 1963-2009 zawierające informację o płci, grupie wieku oraz przyczynie zgonu według skróconej listy Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) w rewizji właściwej dla danego roku oraz dane o zachorowaniach pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów. Dane dotyczące zachorowań na nowotwory żeńskich narządów płciowych pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów i obejmują lata 1980-2009.

Analiza dotyczy nowotworów złośliwych szyjki macicy, trzonu macicy i jajnika. Nowotwory sromu, pochwy oraz łożyska zostały omówione skrótowo ze względu na niski udział tych chorób (razem stanowią poniżej 1% zachorowań i zgonów nowotworowych w polskiej populacji). Ze względu na zmiany w kolejnych edycjach Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Przyczyn Zgonu, które w przypadku niektórych schorzeń stwarzają problemy z precyzyjną konwersją danych między kolejnymi rewizjami, dane historyczne dotyczące nowotworów sromu i pochwy są analizowane od 1999 roku.

Dane dotyczące stanu i struktury ludności Polski według płci i 5-letnich grup wieku w latach 1963-2009 pochodzą z Głównego Urzędu Statystycznego⁽¹⁾. Dane dotyczące innych krajów pochodzą z bazy danych WHO⁽⁷⁾.

Prezentowane mierniki to głównie standaryzowane współczynniki umieralności i zachorowalności (jako miary uwolnione od wpływu wielkości i struktury wieku populacji pozwalają na porównanie przeszłego i obecnego

of premature deaths in the age group 45-64 y., while cardio-vascular diseases were responsible for 25% of fatalities in this age group. Thus, in the group of women aged 45-64, nearly 50% of fatalities are caused by neoplasms⁽⁵⁾. Change of this grim situation is possible, as exemplified by Great Britain, Sweden and Finland. Concerning some of the tumors, we can effectively prevent their development and their late sequels. A classical example of effectiveness of such undertakings are programs of prevention and early detection of cervical cancer⁽⁶⁾.

AIM OF PAPER

Among all tumors affecting women in Poland, genital malignancies account for nearly 12 000 new cases per year (about 20%). In the first decade of the XXI century, deaths resulting from female genital malignancies accounted for about 15% of all tumor-related deaths in the females⁽⁵⁾. The aim of this paper is an epidemiological analysis of incidence and mortality of female genital malignancies in Poland over the past few decades.

MATERIAL AND METHOD

The basic source of information are data concerning deaths obtained from the Head Statistical Bureau and covering the timespan from 1963 to 2009, containing information about gender, age-group and cause of death according to abbreviated list of the International Classification of Diseases and Health Problems (ICD-10) revised for that particular year and data on incidence obtained from the National Tumor Registry. Data on incidence of female genital malignancies come from the National Tumor Registry and refer to the period 1980-2009.

Analyzed were data concerning malignancies of the uterine cervix, endometrium and ovary. Vulvar, vaginal and placental malignancy are discussed only briefly, considering their negligible share (altogether they account for less than 1% of tumor-related morbidity and mortality in the Polish population). Changes made in consecutive editions of the International Classification of Diseases and Causes of Death complicate precise conversion of year-to-year data between editions, therefore analysis of historical data concerning vulvar and vaginal tumors started at the year 1999.

Demographic data on state and structure of the Polish population by gender and stratified into 5-years-tiered age groups for the timespan 1963-2009 were obtained at the Head Statistical Bureau⁽¹⁾. Data concerning other countries are derived from the WHO database⁽⁷⁾.

Presented values are mainly standardized coefficients of morbidity and mortality (indices free from possible bias caused by size and age structure of the population enable comparison of past and present risks to the population) and partial coefficients of mortality. "Standard world population" has been adopted as reference.

zagrożenia populacji) oraz cząstkowe współczynniki umieralności. Jako populacji odniesienia użyto „standardowej populacji świata”⁽⁵⁾.

WYNIKI

Udział nowotworów żeńskich narządów płciowych (C51-C58) wśród wszystkich nowotworów występujących u kobiet w ciągu ostatnich trzech dekad zmniejszył się z 26% w 1980 do 18% w 2009 roku w przypadku zachorowań, natomiast spadek odsetka zgonów spowodowanych tymi schorzeniami był mniejszy (z 19% w 1980 do 15% w 2009 roku – rys. 1, tabela 1). Spadek frakcji nie oznaczał, niestety, spadku liczb bezwzględnych. W 1980 roku na nowotwory narządów płciowych zachorowało ponad 7600 kobiet, a zmarło w wyniku tych schorzeń około 5000 kobiet; w 2009 roku zanotowano blisko 12 400 zachorowań i ponad 6100 zgonów.

Na odnotowane w 2009 roku 12 400 zachorowań składa się 3100 zachorowań na nowotwory szyjki macicy, 5060 zachorowań na nowotwory trzonu macicy i blisko 3500 zachorowań na nowotwory jajnika. Pozostałe zachorowania to około 440 nowotworów sromu, 85 nowotworów pochwy i 200 nowotworów innych i nieokreślonych narządów płciowych żeńskich⁽⁵⁾.

Nowotwory w obrębie żeńskich narządów płciowych w zasadzie nie występują przed 20. rokiem życia; wyjątkiem jest nowotwór jajnika, który występuje w każdym wieku. Zagrożenie nowotworami w obrębie żeńskich narządów płciowych wzrasta z wiekiem, przy czym najszybszy

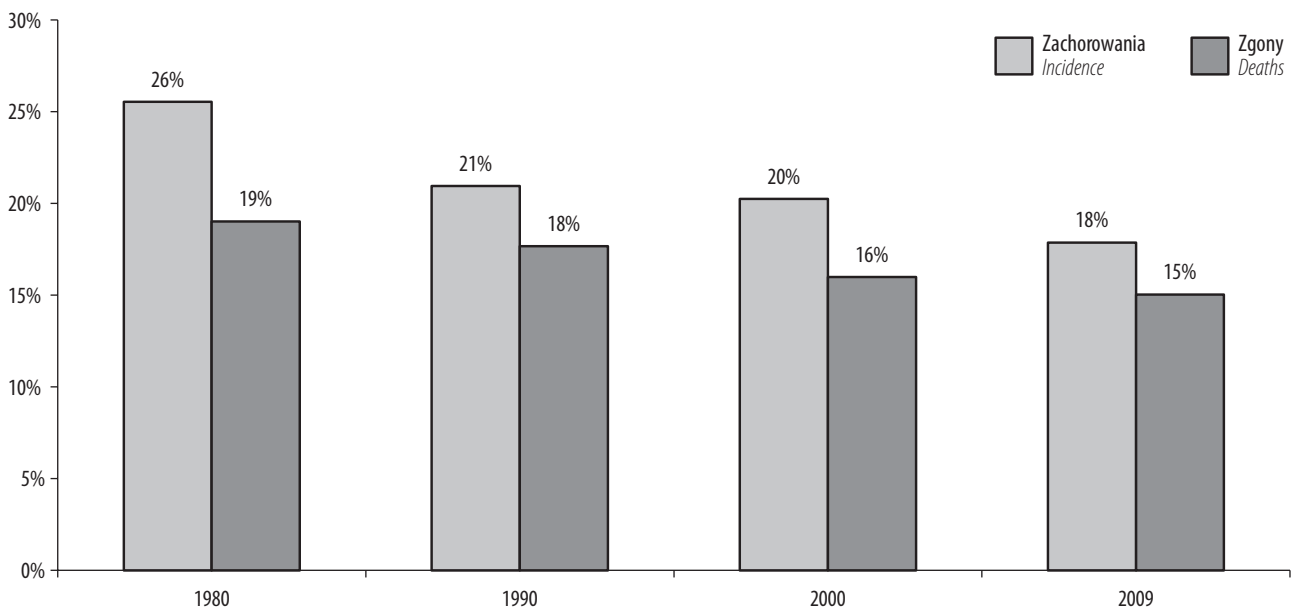
RESULTS

Share of female genital malignancies (C51-C58) among all tumors developing in the females over the past three decades decreased from 26% in 1980 to 18% in 2009 in terms of incidence, while the reduction of mortality rate associated therewith was smaller (from 19% in 1980 to 15% in 2009) (fig. 1, table 1). Unfortunately, reduction of percentages does not mean reduction of absolute numbers. In 1980, there were 7600 new cases of malignancies in the females, thereof about 5000 women died; in 2009 there were 12 400 new cases of malignant tumors in women, thereof 6100 women died.

The above-mentioned total of 12 400 new cases recorded in 2009 include 3100 cases of cervical tumors, 5060 cases of endometrial tumors and nearly 3500 cases of ovarian tumors. The rest comprises about 440 vulvar tumors, 85 vaginal tumors and 200 other and undefined tumors of the female genital system⁽⁵⁾.

Female genital tumors generally do not develop in women under 20, except ovarian cancer, which may develop at any age. Risk of neoplasia within the female genital system increases with age, whereby the most rapid increase of incidence is between 40 and 64, followed by slowing of growth and peak incidence in the 65-74 age range (about 160/10⁵). In subsequent years the incidence diminishes (fig. 2). Mortality rate associated with female genital malignancies increases in a linear fashion, directly proportional with age (fig. 2).

Correlation of incidence of female genital malignancies and age depends on anatomical location (fig. 3). Cervical



Rys. 1. Udział zachorowań i zgonów na nowotwory narządów płciowych żeńskich (C51-C58) wśród chorób nowotworowych w Polsce w latach 1980-2009

Fig. 1. Share of morbidity and mortality associated with female genital tumors (C51-C58) among all neoplasms in the Polish population over the years 1980-2009

Lokalizacja Site		Zachorowania Incidence			Zgony Deaths		
		Liczba Number	% nowotworów płciowych (C51-C58) % of female genital organs (C51-C58)	% nowotworów ogółem (C00-D09) % of all cancers (C00-D09)	Liczba Number	% nowotworów płciowych (C51-C58) % of female genital organs (C51-C58)	% nowotworów ogółem (C00-D09) % of all cancers (C00-D09)
Pochwa i srom Vagina and vulva	C51+C52	521	4%	1%	285	5%	1%
Szyjka macicy Cervix uteri	C53	3102	25%	4%	1748	28%	4%
Trzon macicy Corpus uteri	C54	5061	41%	7%	969	16%	2%
Jajnik Ovary	C56	3474	28%	5%	2510	41%	6%
Narządy płciowe ogółem Female genital organs	C51-C58	12 357		18%	6147		15%

Tabela 1. Nowotwory narządów płciowych u kobiet w Polsce w 2009 roku
Table 1. Malignant neoplasms of female genital organs, Poland 2009

wzrost notuje się między 40. a 64. rokiem życia, po czym następuje spowolnienie wzrostu i między 65. a 74. rokiem życia występuje szczyt zachorowalności (około 160/10⁵). W kolejnych latach życia zachorowalność zmniejsza się (rys. 2). Częstość zgonów z powodu nowotworów żeńskich narządów płciowych wzrasta liniowo wraz z wiekiem (rys. 2).

Częstość występowania nowotworów w obrębie narządów płciowych żeńskich w zależności od wieku zależy od lokalizacji (rys. 3). Nowotwory szyjki macicy najczęściej występują między 45. a 59. rokiem życia i w tym wieku są najczęstszym nowotworem w tej grupie nowotworów. Od 50. roku życia dominującym nowotworem omawianej grupy są nowotwory trzonu macicy z maksimum zachorowalności w wieku 65-69 lat. Po 60. roku życia drugim co do częstości zachorowań nowotworem jest rak jajnika z maksimum zachorowalności w wieku 60-74 lat. Począwszy od 7. dekady życia zwiększa się częstość nowotworów pochwy i sromu.

NOWOTWORY SZYJKI MACICY

W Polsce co roku u ponad 3100 kobiet diagnozowany jest rak szyjki macicy i jednocześnie ponad 1700 kobiet umiera z tego powodu. Liczba zachorowań prawie 2-krotnie przewyższa liczbę zgonów.

Nowotwory złośliwe szyjki macicy stanowią nieco ponad 4% zachorowań na nowotwory u kobiet i ponad 4% zgonów nowotworowych. Zachorowania na nowotwory szyjki macicy stanowiły 1/4 zachorowań nowotworowych w obrębie żeńskich narządów płciowych (tabela 1).

Wzrost liczby zachorowań obserwuje się począwszy od 30. roku życia, a największa liczba zachorowań na nowotwory szyjki macicy przypada między 45. a 64. rokiem życia (około 1/2 zachorowań w tym przedziale wiekowym). Po 65. roku życia liczba zachorowań zmniejsza się.

lesions develop most frequently in women aged between 45 and 59, and in this age group are most frequent tumors in this tumor category. From 50 years on, predominant tumor type is endometrial cancer with peak incidence in the 65-69 age range. Past 60 years of age, the second most common malignancy is ovarian cancer with peak incidence in the 60-74 age range. From the 7th decade onwards, there is a steady increase of vulvar and vaginal tumors.

TUMORS OF THE UTERINE CERVIX

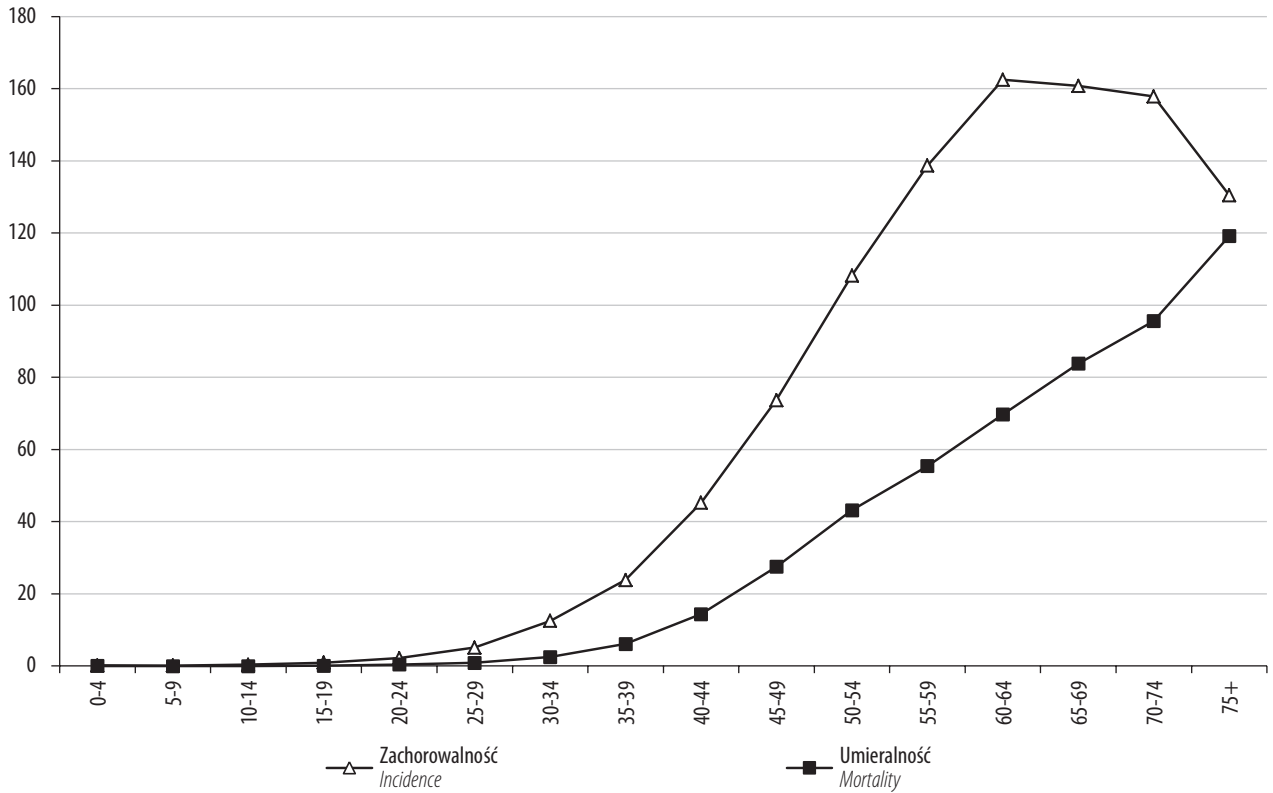
In Poland, over 3100 women are diagnosed with cervical cancer every year and at the same time over 1700 women die because of it. Therefore, the number of new cases exceeds the number of fatalities nearly two-fold.

Malignant tumors of the uterine cervix account for slightly over 4% of tumors in the females and over 4% of tumor-associated deaths. Cervical tumors account for about 25% of genital malignancies in the females (table 1).

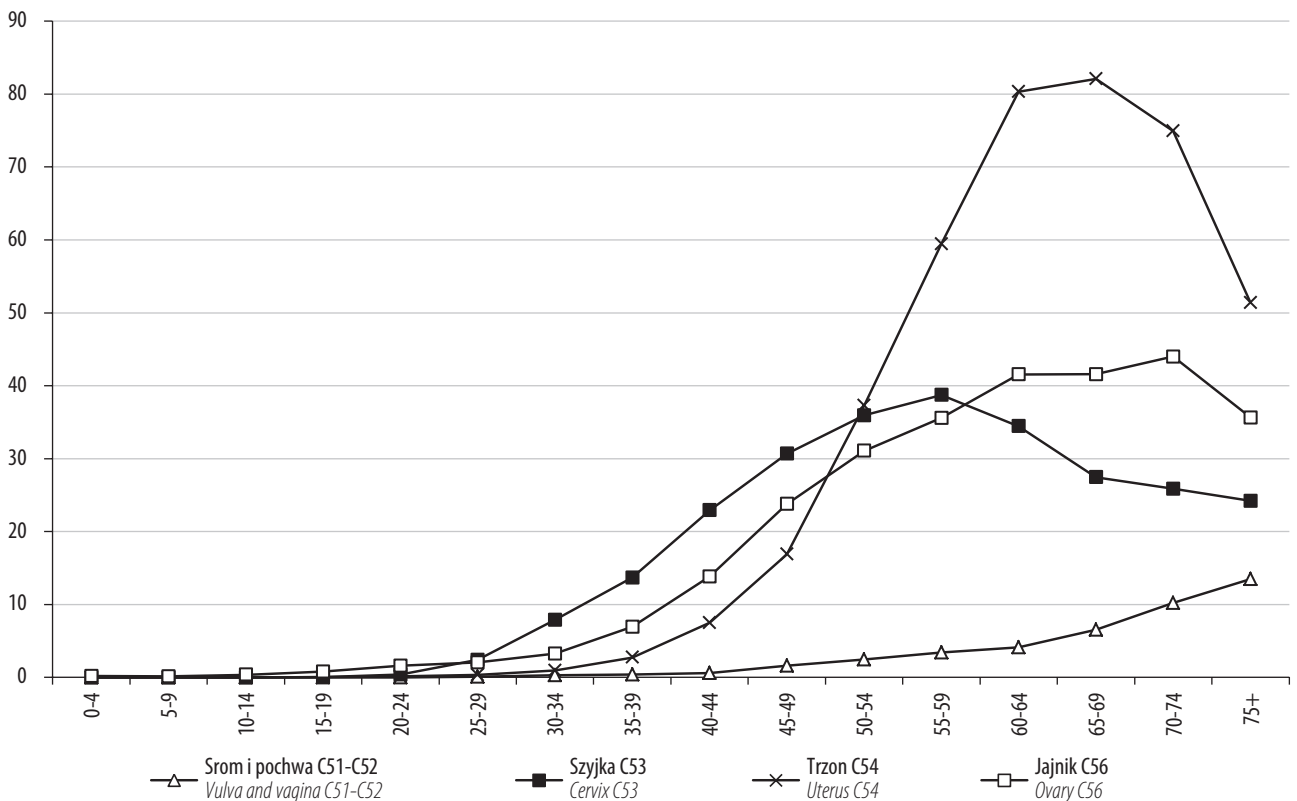
An increase of incidence is noticed starting at age 30 with peak incidence of cervical cancer being placed between 45 and 64 years of age (about 50% of all reported cases). Past 65, the number of new cases decreases rapidly. Most deaths occur in the 5th and 6th decade; in older age groups the number of fatalities is much lower⁽⁵⁾.

Incidence rates of cervical cancer increase linearly in an age-dependent fashion past the age of 30, reaching a peak in the 50-59 age group, then begin to decline past the 7th decade (fig. 3). Mortality rates increase linearly in an age-dependent fashion beginning at 30, reaching a plateau at the age of 50 and increase again in women of the oldest age group (fig. 4).

Morbidity and mortality rates associated with cervical malignancies show a decreasing trend since many years now (fig. 6), whereby the tempo of reduction of morbidity



Rys. 2. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe narządów żeńskich (C51-C58) w Polsce w latach 2005-2009 według wieku
 Fig. 2. Age-dependent morbidity and mortality of female genital malignancies (C51-C58) in Poland over the years 2005-2009



Rys. 3. Zachorowalność na nowotwory złośliwe narządów żeńskich w Polsce w latach 2005-2009 według wieku
 Fig. 3. Age-dependent morbidity of female genital malignancies in Poland over the years 2005-2009

Największą liczbę zgonów notuje się w 5. i 6. dekadzie życia, w starszych grupach liczba zgonów zmniejsza się⁽⁵⁾. Współczynniki zachorowalności na raka szyjki macicy wzrastają liniowo z wiekiem po 30. roku życia, osiągając najwyższe wartości w wieku 50-59 lat, po czym od 7. dekady życia zaczynają się obniżać (rys. 3). Współczynniki umieralności wzrastają liniowo z wiekiem począwszy od 30. roku życia, po 50. roku osiągają plateau, wzrastając ponownie u kobiet w najstarszej grupie wieku (rys. 4).

Trendy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe szyjki macicy wykazują wieloletnią tendencję malejącą (rys. 6), przy czym tempo spadku zachorowalności (2,4% rocznie) jest wyższe niż tempo spadku umieralności (1,6% rocznie).

Standaryzowane wskaźniki przeżyć chorych na raka szyjki macicy w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002 wynoszą prawie 52% (rys. 10)^(8,9).

Ograniczanie umieralności z powodu nowotworów szyjki macicy obserwuje się w większości krajów Europy i Polska nie odbiega od tego wzorca. W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy Środkowo-Wschodniej, spadek umieralności rozpoczął się w 7. i 8. dekadzie XX wieku, przebiegał jednak wolniej niż w krajach Europy Zachodniej. W niektórych krajach Europy wzrost umieralności w powodu nowotworów szyjki macicy utrzymywał się do końca

(-2.4% annually) is higher than the tempo of reduction of mortality (-1.6% annually).

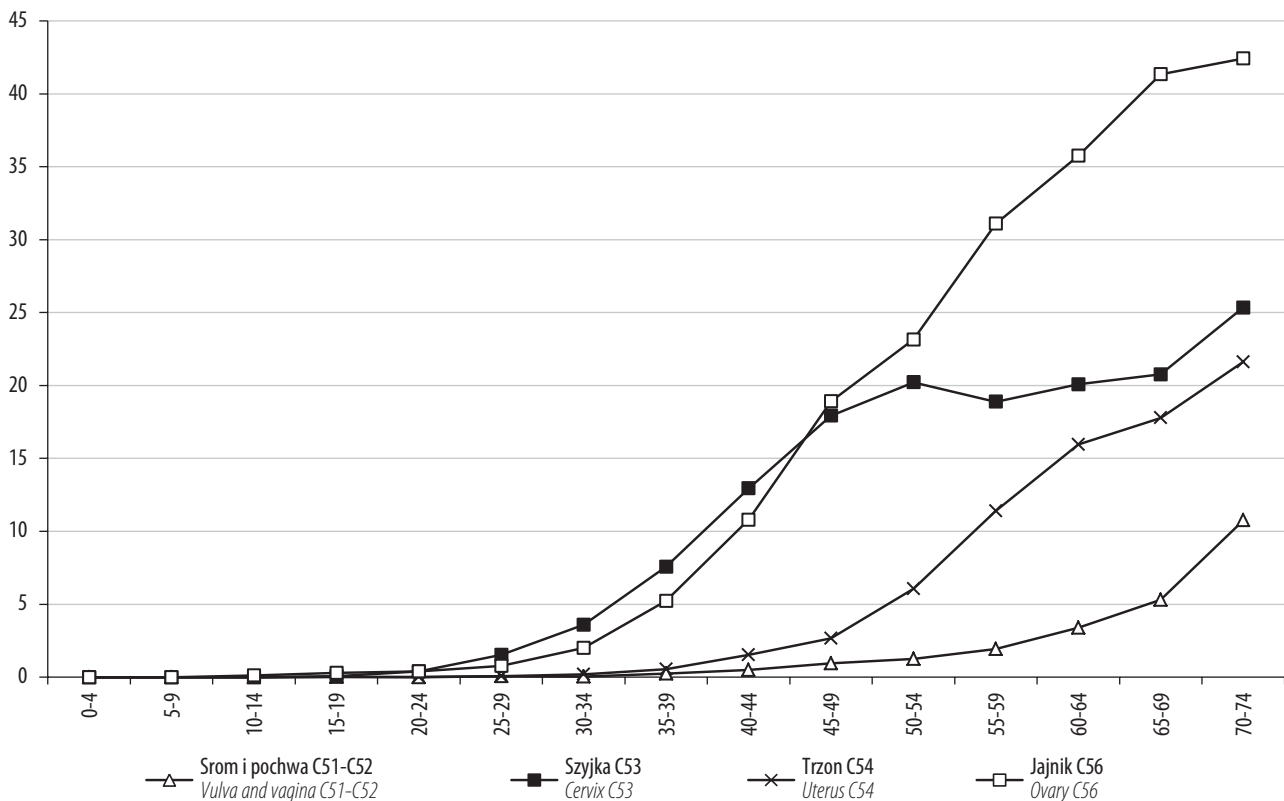
Standardized survival rates concerning Polish patients with cervical cancer diagnosed in the period 2000-2002 reach 52% (fig. 10)^(8,9).

Reduction of cervical cancer-related mortality is seen in most European countries and Poland conforms to this pattern. In Poland, similar to other Central-Eastern European countries, a reduction of mortality began in the 7th and 8th decades of the past century but was much slower than in Western European countries. In some European countries, increasing cervical cancer-related mortality persisted until the end of the XX century and this unfavorable trend has been reversed only during the first decade of the XXI century⁽¹⁰⁾.

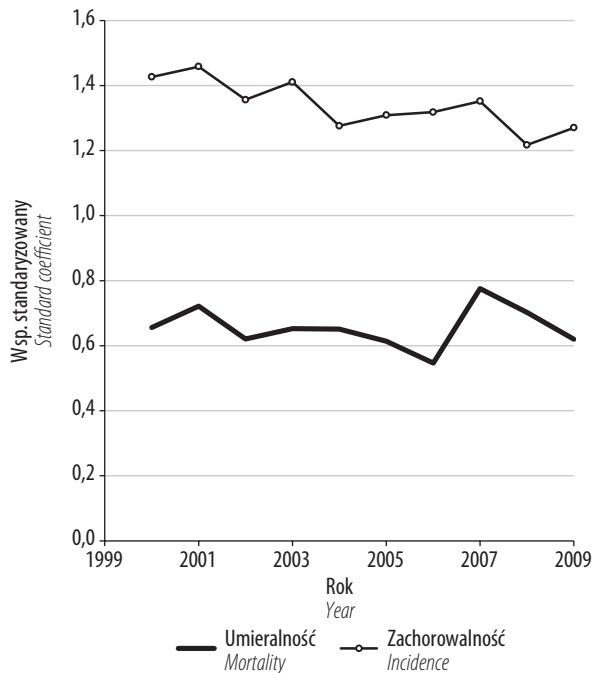
ENDOMETRIAL CANCER

Endometrial cancer is the leading female genital malignancy (accounting to over 40% of cases) and third most common tumor type among all neoplasm (7%). There are about 5000 new cases diagnosed annually and about 960 deaths associated therewith.

Incidence increases with age past the age of 50 (fig. 3) and this age group accounts for over 90% of both morbidity and mortality cases.



Rys. 4. Umieralność na nowotwory złośliwe narządów żeńskich w Polsce w latach 2005-2009 według wieku
Fig. 4. Age-dependent mortality of female genital malignancies in Poland over the years 2005-2009



Rys. 5. Nowotwory złośliwe pochwy i sromu (C51+C52)
Fig. 5. Malignant tumors of the vagina and vulva (C51+C52)

XX wieku i dopiero pierwsza dekada XXI wieku przyniosła odwrócenie tego niekorzystnego trendu⁽¹⁰⁾.

NOWOTWORY TRZONU MACICY

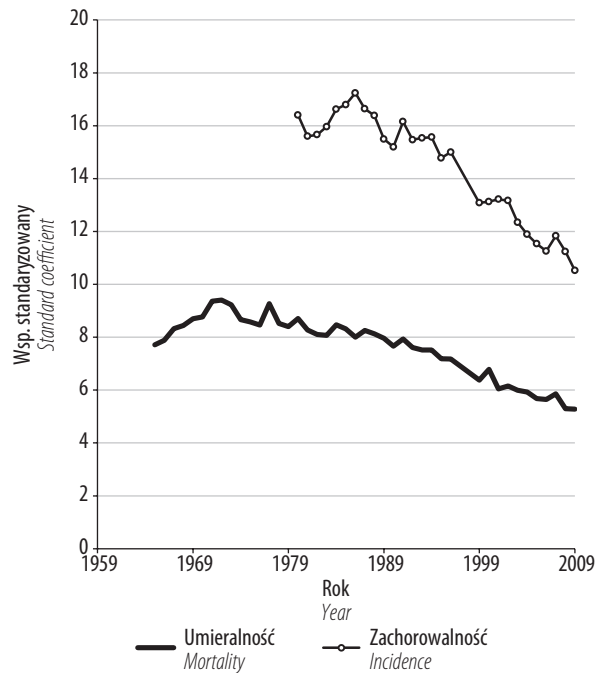
Nowotwory trzonu macicy są najczęstszym nowotworem w obrębie nowotworów żeńskich narządów płciowych (ponad 40%) i trzecim co do częstości wśród ogółu nowotworów (ponad 7%). Co roku notuje się ponad 5000 zachorowań i około 960 zgonów z powodu nowotworów trzonu macicy.

Wzrost częstości zachorowań z wiekiem obserwuje się po 50. roku życia (rys. 3) i na tę grupę przypada ponad 90% zachorowań i zgonów.

Współczynniki zachorowalności wzrastają liniowo z wiekiem od 50. do 70. roku życia, począwszy od 8. dekady życia zachorowalność zmniejsza się (rys. 3). Współczynniki umieralności wzrastają liniowo z wiekiem począwszy od 50. roku życia (rys. 4).

Trendy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe trzonu macicy wykazują przeciwstawne tendencje (rys. 7) – rosnącą dla zachorowalności (2,4% rocznie) i malejącą w przypadku umieralności (-0,5% rocznie).

Rozbieżne trendy zachorowalności i umieralności są wynikiem wzrostu zagrożenia tym nowotworem (wzrost przeciętnej długości życia kobiet) i dobrymi możliwościami leczenia. Standaryzowane wskaźniki przeżyć chorych na raka szyjki macicy w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002 wynoszą 72% (rys. 10)^(8,9).



Rys. 6. Nowotwory złośliwe szyjki macicy (C53)
Fig. 6. Malignant tumors of the uterine cervix (C53)

Incidence rates increase in a linear fashion with age from 50 to 70 years of age; past the 8th decade the incidence decreases (fig. 3). Mortality rates increase in a linear fashion starting at age 50 (fig. 4).

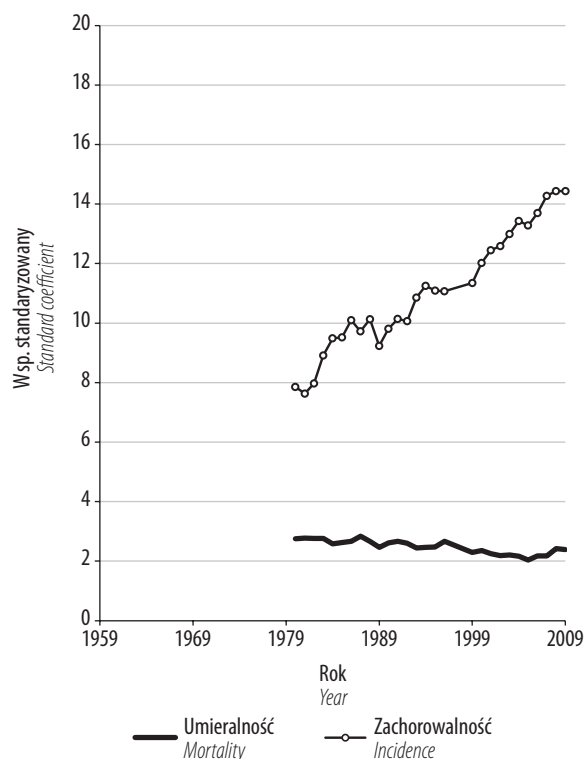
Morbidity and mortality trends for endometrial cancer present opposite trends (fig. 7): increasing incidence (2.4% annually) and decreasing mortality (-0.5% annually).

Divergent trends of morbidity and mortality result from increased risk of acquiring this tumor (increasing longevity of women) and more effective treatment options available. Standardized survival rates of patients with cervical cancer in Poland diagnosed in the years 2000-2002 are 72% (fig. 10)^(8,9).

OVARIAN CANCER

Ovarian cancer is the third most common female genital malignancy (accounting for nearly 28%) and third most common tumor in general (nearly 5%). Each year, over 3400 new cases and over 2500 deaths associated therewith are reported.

Tumors of the ovary are the only ones within the female genital system, which may develop also in the youngest age groups. The incidence of this entity in women under 25 is estimated at 0.2-1.6 per 10⁵. In 2009, 50 new cases have been diagnosed in this age group⁽⁵⁾. The incidence of ovarian tumors increases with age and from the 7th decade onwards these malignancies become the second most common tumor type in this age group (fig. 3). Mortality due to ovarian cancer increases past 40 and from the 5th decade



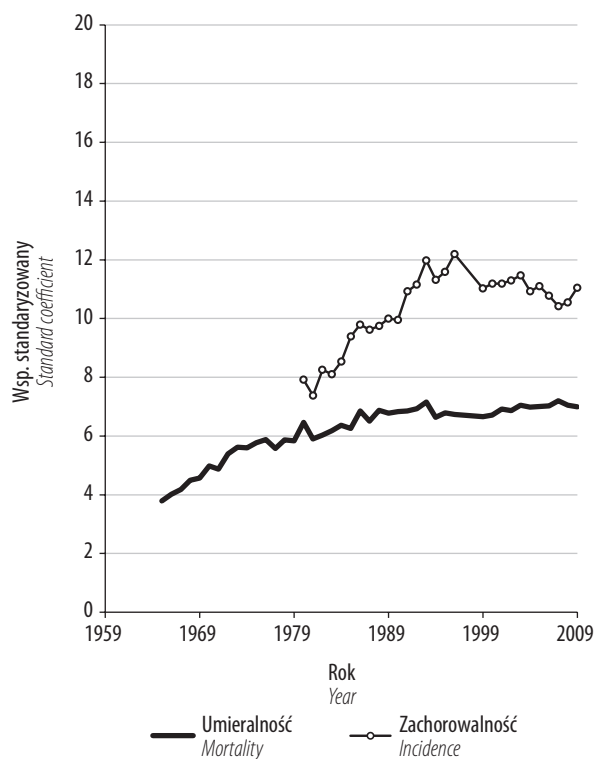
Rys. 7. Nowotwory złośliwe trzonu macicy (C54)
Fig. 7. Malignant tumors of the uterine corpus (C54)

NOWOTWORY JAJNIKA

Nowotwory jajnika są trzecim co do częstości nowotworem w obrębie nowotworów żeńskich narządów płciowych (prawie 28%) i trzecim co do częstości wśród ogółu nowotworów (około 5%). Co roku notuje się ponad 3400 zachorowań i ponad 2500 zgonów z powodu tego nowotworu.

Nowotwory jajnika są jedynym nowotworem w obrębie kobiecych narządów płciowych, który występuje również w najmłodszych grupach wieku. Częstość występowania tego nowotworu przed 25. rokiem życia wynosi $0,2-1,6/10^5$. W 2009 roku w tej grupie wiekowej zanotowano 50 zachorowań⁽⁶⁾. Częstość zachorowań na nowotwory jajnika wzrasta z wiekiem, a począwszy od 7. dekady życia nowotwory te stają się drugim co do częstości nowotworem w obrębie omawianej grupy (rys. 3). Umieralność z powodu nowotworów jajnika wzrasta po 40. roku życia, a począwszy od 5. dekady życia jest najczęstszą przyczyną zgonów w tej grupie narządowej (rys. 4).

Trendy zachorowalności na nowotwory jajnika wzrastały w latach 80. ubiegłego wieku, po czym nastąpiło wyhamowanie wzrostu i do 2007 roku obserwowano powolny spadek zachorowalności, który zatrzymał się w latach 2008-2009. Umieralność z powodu nowotworów jajnika wzrastała do początku lat 80. XX wieku, po czym nastąpiło znaczne spowolnienie wzrostu, chociaż nadal obserwowana jest tendencja rosnąca (rys. 8).



Rys. 8. Nowotwory złośliwe jajnika (C56)
Fig. 8. Malignant tumors of the ovary (C56)

onwards it is the leading cause of mortality in this group of organ-related conditions (fig. 4).

Ovarian cancer morbidity showed a growing trend in the '80s of the past century, followed by a plateau and a slow reduction phase lasting until 2007, which continued in the years 2008-2009. Mortality rate due to ovarian cancer increased in the '80s of the past century, showing a significant reduction thereafter, although a growing trend is still visible (fig. 8).

Ovarian tumors are associated with the worst prognosis among all types of female genital malignancies. Standardized 5-year survival rate is 33.1% (fig. 10)^(8,9).

VULVAR AND VAGINAL TUMORS

Tumors of the vulva and vagina account for about 1% of morbidity and mortality associated with female genital malignancies. Each year, about 500 new cases and about 300 deaths are documented in this category.

Both incidence and mortality associated with vaginal and vulvar cancer increase with age, with a noticeable acceleration of increase past the 7th decade (figs. 3 and 4).

In the first decade of the XXI century, the incidence of vulvar and vaginal cancer shows a mild decreasing trend. Mortality associated therewith maintains a stable low level ($0.6-0.8/10^5$) (fig. 5).

Standardized 5-year survival index of patients diagnosed in the years 2000-2002 is 51% (fig. 10). This index is by

Nowotwory jajnika mają najgorsze rokowanie spośród nowotworów omawianej grupy narządowej. Standaryzowany wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi 33,1% (rys. 10)^(8,9).

NOWOTWORY SROMU I POCHWY

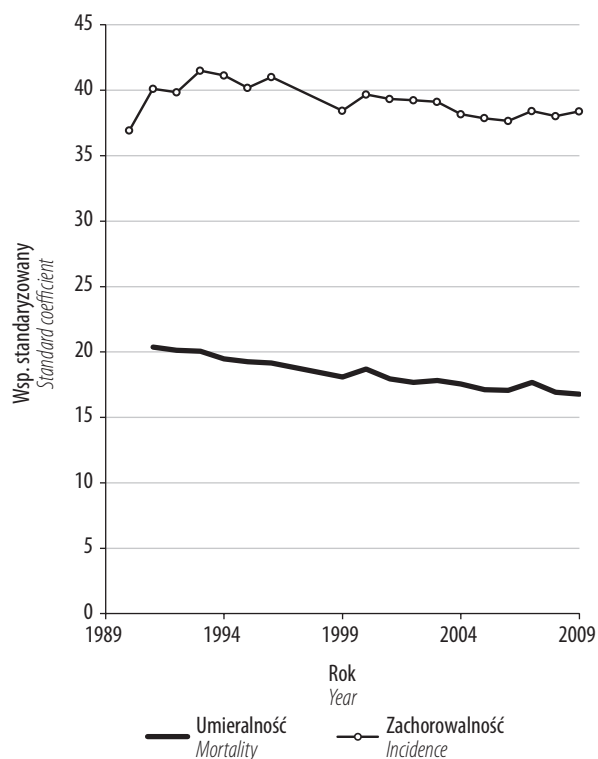
Nowotwory sromu i pochwy stanowią około 1% zachorowań i zgonów z powodu nowotworów u kobiet. Co roku notuje się ponad 500 zachorowań i około 300 zgonów z tej przyczyny. Zarówno częstość zachorowań, jak i zgonów na raka pochwy i sromu wzrasta z wiekiem, przy czym począwszy od 7. dekadzie życia następuje przyspieszenie wzrostu (rys. 3 i 4).

Zachorowalność na nowotwory pochwy i sromu wykazuje w pierwszej dekadzie XXI wieku łagodny trend spadkowy. Umieralność w tym okresie utrzymywała się na podobnym, niskim poziomie (0,6-0,8/10⁵) (rys. 5).

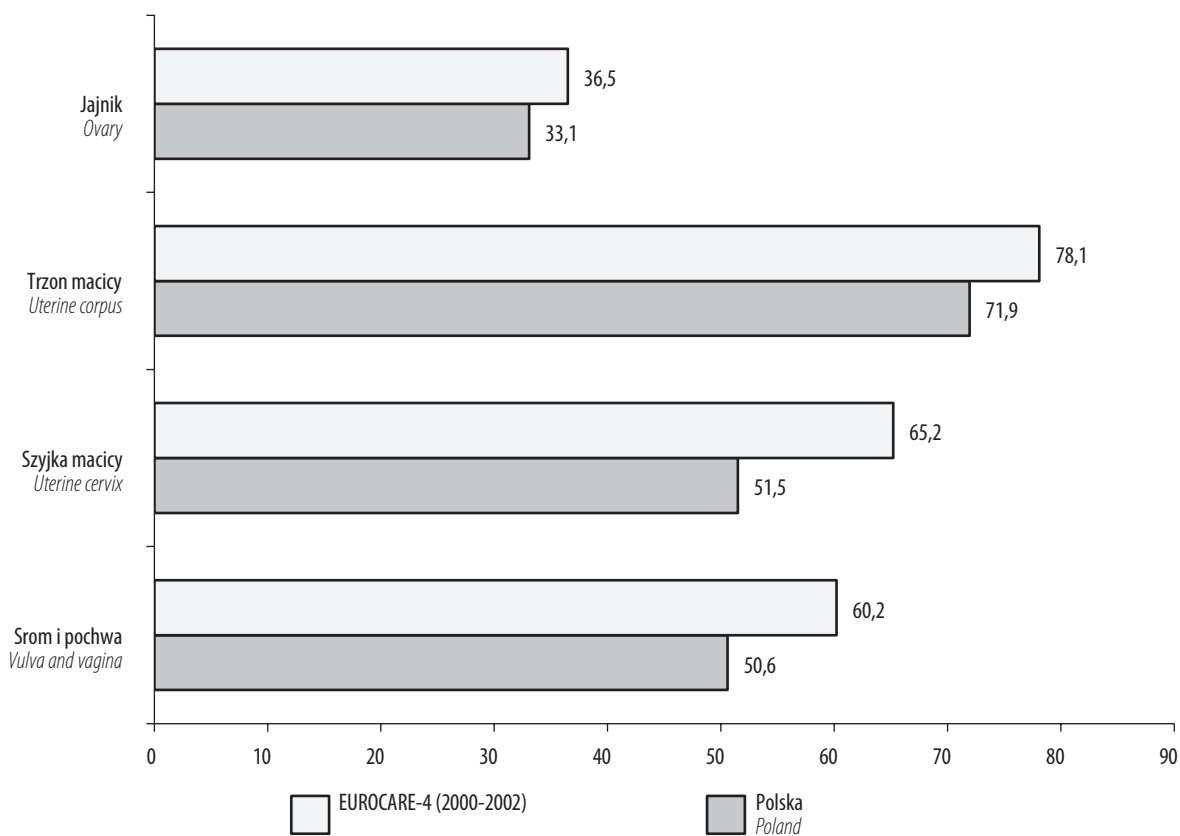
Wskaźnik 5-letnich przeżyć pacjentek zdiagnozowanych w latach 2000-2002 wynosi 51% (rys. 10). Wskaźnik ten jest o 10 punktów procentowych niższy niż wskaźnik przeżyć kobiet mieszkających w krajach Europy Zachodniej^(8,9).

OMÓWIENIE

Nowotwory złośliwe związane z płcią stanowią ponad 40% zachorowań na nowotwory u kobiet (28% zgonów), przy czym nowotwory piersi stanowią około 22% zachorowań



Rys. 9. Nowotwory złośliwe narządów płciowych (C51-C58)
Fig. 9. Malignant tumors of the genital organs (C51-C58)



Rys. 10. Standaryzowane wskaźniki przeżyć względnych osób zdiagnozowanych w latach 2000-2002⁽⁹⁾
Fig. 10. Standardized indices of relative survival of persons diagnosed over the years 2000-2002⁽⁹⁾

(13% zgonów), a 18% zachorowań nowotworowych na nowotwory żeńskich narządów płciowych (15% zgonów). Problem ten dotyka około 12 000 kobiet rocznie.

W Polsce spośród schorzeń nowotworowych w obrębie narządów płciowych żeńskich korzystne zmiany zagrożenia populacji widoczne są w przypadku nowotworów szyjki macicy. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe szyjki macicy wykazywały w ostatnich dekadach tendencję malejącą⁽¹¹⁾, jednak doświadczenia innych krajów wskazują, że tempo spadku umieralności w Polsce oznacza niską skuteczność leczenia spowodowaną prawdopodobnie znacznym zaawansowaniem w momencie rozpoznania⁽⁹⁾.

Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy rozpoczął się w Polsce co prawda dopiero w 2006 roku i jego efekty mogłyby być widoczne mniej więcej za dekadę, niemniej jednak wskaźnik uczestnictwa, który wynosił w 2009 roku średnio 27% (od 19% do 34% w zależności od województwa), stawia pod znakiem zapytania skuteczność tego programu⁽¹²⁾. W ocenie Centralnego Ośrodka Koordynującego z dnia 1 stycznia 2012 roku trzyletnie objęcie populacji wynosiło średnio 24,6%, co oznacza, że w pierwszej rundzie badania wzięło udział mniej niż 1/4 kobiet uprawnionych. Badania polskiej populacji przeprowadzone przez GUS^(13,14) wskazują, że konieczne jest dotarcie do kobiet gorzej wykształconych oraz mieszkanki wsi i małych miast. Z pracy Spaczyńskiego i wsp.⁽¹⁵⁾ wynika co prawda, że wskaźnik uczestnictwa jest wyższy na wsiach niż w miastach, jednak wskaźnik uczestnictwa dla całej Polski jest nadal bardzo niski i konieczne jest dotarcie do grup społecznych, które nie uczestniczą w programie. Wydaje się, że należałoby również rozważyć zmianę strategii programu badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy, gdyż przy obecnym tempie wzrostu wskaźnika uczestnictwa (w latach 2007-2011 brak istotnej zmiany) i tempie spadku umieralności Polska nadal będzie pozostawała krajem o wysokim zagrożeniu rakiem szyjki macicy⁽¹⁶⁾. Dobrze poznana etiologia raka szyjki macicy związana z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) i wysoka spodziewana korzyść wynikająca ze szczepień przeciwko HPV wydają się przesłanką do zmodyfikowania strategii zwalczania raka szyjki macicy^(17,18).

Optymistyczny obraz widoczny jest w Polsce dla nowotworów trzonu macicy, gdzie przy znacznym wzroście zachorowań utrzymuje się malejący trend umieralności. Ponad 90% zachorowań na nowotwory trzonu macicy przypada po 50. roku życia, co przy wzrastającej długości trwania życia spowoduje w najbliższej przyszłości przyrost liczby zachorowań na ten nowotwór w polskiej populacji⁽¹⁶⁾. Skuteczność leczenia tego schorzenia jest bardzo wysoka (wskaźnik przeżyć 5-letnich w Polsce wśród kobiet w wieku 15-99 lat zdiagnozowanych w latach 2000-2002 wynosił ponad 74%) i osiągnęła poziom podobny do obserwowanego w innych krajach europejskich – 78%^(8,9). Warto podkreślić, że wysoka przeżywalność

10% inferior to that of women residing in Western European countries^(8,9).

DISCUSSION

Gender-associated malignant tumors account for about 40% of all types of neoplasms in women and for 28% of tumor-related deaths, while breast cancer account for about 22% of mortality and 13% of deaths and 18% of tumors originate in the genital system, causing 15% of deaths. This problem affects about 12 000 women each year.

In Poland, in the area of female genital malignancies, favorable changes of population at risk are visible in the case of cervical cancer. Morbidity and mortality associated with cervical cancer shows a decreasing trend over the past few decades⁽¹¹⁾, however experiences of other countries indicate, that slow tempo of reduction of mortality in Poland results from poor effectiveness of treatment, most probably due to far advanced disease at the time of detection⁽¹²⁾.

While the National Program of Prevention and Early Detection of Cervical Cancer has been launched only in 2006 and its effects would hopefully be visible in only about a decade, the mean participation rate of 27% (range: 19-34%, depending on voivodship) puts in doubt the effectiveness of this program⁽¹³⁾. According to the estimates of the Central Coordinating Committee as of January 1st, 2012, the mean 3-years' population penetration rate was 24.6%, i.e. less than 1/4 of entitled women participated in the first round of the project. Studies of the Polish population performed by the Head Statistical Bureau^(14,15) indicate that access to less educated women and rural residents is mandatory. While the paper by Spaczyński et al.⁽¹⁶⁾ shows that participation rate is higher in rural than in urban communities, the average nation-wide rate is still very low, documenting the need to access social groups not participating in the program. It appears that a change of strategy of screening tests for cervical cancer should be considered, because taking into account the present tempo of increase of participation rate (no significant improvement over the 2007-2011 period) and tempo of mortality reduction, Poland will remain a country at high risk of cervical cancer⁽¹⁷⁾. Well known etiology of cervical cancer associated with human papillomavirus (HPV) infection and high expected benefit resulting from anti-HPV vaccination, might be a premise for modification of strategy aiming at control of cervical cancer^(18,19).

A far more optimistic is the outlook for endometrial cancer, where in spite of a significantly increasing incidence there is a definite trend of decreasing mortality. Over 90% of cases of uterine corpus tumors are women over 50. Considering an increased longevity of Polish women, this will result in increased number of patients affected therewith⁽¹⁷⁾. Effectiveness of treatment of this entity is quite high (5-year survival rate among Polish women aged 15-99 and diagnosed over the 2000-2002 period exceeds 74%), approaching the level similar to that seen in other

jest charakterystyczna dla wszystkich grup wiekowych⁽⁹⁾. Wysokie wskaźniki przeżywalności sprawiają, że w większości krajów europejskich współczynniki umieralności utrzymują się na stałym, niskim poziomie (około 2-3/10⁵)⁽¹⁹⁾. Większość nowotworów trzonu macicy (ponad 95%) stanowią raki, spośród których około 80% to najlepiej rokujące zależne od estrogenów raki typu I (endometrioidalne), które dzięki korzystnemu naturalnemu przebiegowi (wczesne objawy alarmujące, stosunkowo późne przerzutowanie) rozpoznawane są w niskich stopniach zaawansowania, a co za tym idzie, uzyskuje się bardzo dobre wyniki leczenia. Wyniki leczenia dużo rzadszych raków *endometrium* typu II oraz heterogennej grupy mięsaków macicy nie są już tak zadowalające^(20,21).

Nowotwory jajnika są schorzeniem o najgorszym rokowaniu spośród nowotworów w obrębie żeńskich narządów płciowych. W nowotworach jajnika dopiero od czasu upowszechnienia się współczesnych metod obrazowania (USG, CT, MRI) można było oczekiwać zwiększenia odsetka chorych z wczesnym stadium zaawansowania choroby. W Polsce techniki te zostały wprowadzone i upowszechnione w codziennej praktyce z pewnym opóźnieniem w stosunku do innych krajów europejskich⁽²²⁾. W większości krajów europejskich obserwuje się wieloletni powolny spadek lub stabilizację umieralności z powodu nowotworów jajnika. Szczególnie duży postęp osiągnięto w Austrii i Wielkiej Brytanii. Polska na tle innych krajów europejskich charakteryzuje się stabilną tendencją umieralności z powodu nowotworów jajnika⁽²³⁾.

Nowotwory żeńskich narządów płciowych i nowotwory piersi stanowią razem prawie połowę nowotworów występujących u kobiet. Ograniczanie strat zdrowotnych polskiego społeczeństwa wynikających z chorób nowotworowych powinno uwzględniać specyfikę płci. Podkreślenie roli lekarzy ginekologów we wczesnej diagnostyce chorób nowotworowych u kobiet powinno być priorytetem działań organizacyjnych w ochronie zdrowia.

WNIOSKI

1. Najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym w niniejszej grupie kobiet jest rak trzonu macicy, zaś najczęstszą przyczyną zgonu – nowotwór jajnika.
2. Pośród nowotworów narządów płciowych kobiecych spadek zachorowalności dotyczy wyłącznie raka szyjki macicy, zaś spadek umieralności – zarówno raka szyjki, jak i trzonu macicy.
3. Popularyzacja lub reorganizacja populacyjnych programów przesiewowych wczesnego wykrywania nowotworów złośliwych w połączeniu z upowszechnianiem wiedzy o czynnikach ryzyka karcinogenezy jest niezbędna do zahamowania „epidemii” nowotworów wśród kobiet.

European countries (78%)^(8,9). Noteworthy is that high survival rate is characteristic for all age groups⁽⁹⁾. High survival rates maintain mortality indices in most European countries at a stable, low level (2-3/10⁵)⁽²⁰⁾. Most tumors of the uterine corpus are cancers (over 95%), thereof about 80% are prognostically favorable estrogen-dependent type I cancers (endometrioid). Thanks to their naturally favorable clinical course (early clinical manifestation, relatively late dissemination) are detected at low clinical stages, thus enabling very good treatment outcomes. Results obtained with the much less frequent type II cancers (endometrial) and heterogenous group of sarcomas are far less satisfactory^(21,22).

Tumors of the ovary are associated with the worst prognosis among all types of female genital malignancies. Only widespread usage of modern imaging techniques (sonography, computed tomography, magnetic resonance imaging), may result in increase of proportion of patients presenting at early clinical stages. In Poland, such techniques have been introduced and made available in everyday clinical practice with a certain delay compared with other European countries⁽²³⁾. Most European countries report a slow decrease or stabilization of ovarian tumors-related mortality over many years in the past. Particularly great progress has been made in Austria and Great Britain. Compared with other European countries, Polish data show a stable ovarian cancer-related mortality trend⁽²⁴⁾.

Female genital malignancies and breast tumors combined account for almost half of all tumors affecting women. Reduction of health burden to Polish society resulting from neoplastic diseases should take into account gender-related specific features. Highlighting the role of first-line gynecologists in early detection of malignancies in the females should be a priority of nation-wide health-care organization projects.

CONCLUSIONS

1. The most frequently diagnosed malignant tumor in this group of women is uterine corpus cancer and the leading cause of death – tumor of the ovary.
2. Among all female genital malignancies, reduction of morbidity is seen in cervical cancer only, while reduction of mortality – in both cervical and uterine corpus cancers.
3. Popularization or reorganization of nation-wide screening programs of early detection of malignant tumors, as well as general education on risk factors of carcinogenesis, are indispensable for effective control of “tumor epidemic” among women.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Rocznik Demograficzny 2011. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2010.
2. Wilczewski A.: Zmiany czasowe wieku menarche dziewcząt z południowego Podlasia w latach 1980-2000. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska Lublin – Polonia* 2003; Vol. LVIII, Suppl. XIII, 280 Sectio D: 436-438.
3. Umlawska W., Krzyżanowska M.: Ocena poziomu rozwoju fizycznego dziewcząt w okresie pokwitania na przykładzie uczennic z Końskich. *Wiad. Lek.* 2008; 61: 37-42.
4. Adres: <http://www.stat.gov.pl>, dostęp z dnia 26 stycznia 2012 r.
5. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.
6. Zatoński W., Didkowska J., Wojciechowska U.: Epidemiologia chorób nowotworowych w Europie Środkowej i Wschodniej w porównaniu z Europą Zachodnią i Polską. *Pol. Przegl. Chir.* 2009; 81: 808-810.
7. Adres: <http://www-depodb.iarc.fr/who/menu.htm>.
8. Brenner H., Francisci S., de Angelis R. i wsp.: Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 1028-1041.
9. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2009.
10. Arbyn M., Raifu A.O., Autier P., Ferlay J.: Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1708-1715.
11. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory szyjki macicy w Polsce – epidemiologiczny bilans otwarcia i perspektywy. *Ginekol. Pol.* 2006; 77: 660-666.
12. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce – wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2010.
13. Stan zdrowia ludności Polski w 1996 r. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 1997.
14. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2006.
15. Spaczyński M., Karowicz-Bilinska A., Rokita W. i wsp.: Uczestnictwo kobiet w Populacyjnym Programie Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy w latach 2007-2009. *Ginekol. Pol.* 2010; 81: 655-663.
16. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2009.
17. Muñoz, Bosch F.X., Castellsaqué X. i wsp.: Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer* 2004; 111: 278-285.
18. Harper D.M., Vierthaler S.L.: Next Generation Cancer Protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females. *Obstetrics and Gynecology* 2011, Article ID 457204, doi:10.5402/2011/457204.
19. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. i wsp.: GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Adres: <http://globocan.iarc.fr>, dostęp z dnia 27 stycznia 2012 r.
20. Brooks S.E., Zhan M., Cote T., Baquet C.R.: Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 204-208.
21. Zagouri F., Dimopoulos A.M., Fotiou S. i wsp.: Treatment of early uterine sarcomas: disentangling adjuvant modalities. *World J. Surg. Oncol.* 2009; 7: 38.
22. Leszczyński S. (red.): Historia radiologii polskiej na tle radiologii światowej. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
23. Karim-Kos H.E., de Vries E., Soerjomataram I. i wsp.: Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 1345-1389.

Szanowni Autorzy!

Upzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.

Zastosowanie monoklonalnych przeciwciał w ginekologii onkologicznej. Część I

Monoclonal antibodies in oncologic gynecology. Part I

Применение моноклональных антител в онкологической гинекологии. Часть I

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

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

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

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

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

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

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

Podziękowanie

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

Acknowledgments

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

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

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

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

Summary

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

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

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

Содержание

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

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

WSTĘP

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

INTRODUCTION

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

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

BEWACIZUMAB (ANTY-VEGF-A) W RAKU JAJNIKA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BEWACIZUMAB W RAKU SZYJKI

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

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

BEWACIZUMAB IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER

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

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

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

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

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

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

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

WOLOCYKSYMAB

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

PODSUMOWANIE

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

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

VOLOCIXIMAB

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

SUMMATION

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

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

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T. (red.): Immunologia. Wyd. 5, PWN, Warszawa 2010.
- Nadler L.M., Stashenko P., Hardy R. i wsp.: Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer Res.* 1980; 40: 3147-3154.
- Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T. i wsp.: Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5180-5186.
- Eskander R.N., Randall L.M.: Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Biologics* 2011; 5: 1-5.
- Bell-McGuinn K.M., Matthews C.M., Ho S.N. i wsp.: A phase II, single-arm study of the anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibody volociximab as monotherapy in patients with platinum-resistant advanced epithelial ovarian or primary peritoneal cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011; 121: 273-279.
- Schultheis A.M., Lurje G., Rhodes K.E. i wsp.: Polymorphisms and clinical outcome in recurrent ovarian cancer treated with cyclophosphamide and bevacizumab. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7554-7563.
- Pliarchopoulou K., Pectasides D.: Epithelial ovarian cancer: focus on targeted therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 79: 17-23.
- Gordon M.S., Margolin K., Talpaz M. i wsp.: Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 843-850.
- Margolin K., Gordon M.S., Holmgren E. i wsp.: Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 851-856.
- Mabuchi S., Kimura T.: Treatment of ovarian cancer by monoclonal antibodies. *Discov. Med.* 2010; 9: 197-203.
- Mabuchi S., Terai Y., Morishige K. i wsp.: Maintenance treatment with bevacizumab prolongs survival in an *in vivo* ovarian cancer model. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7781-7789.
- Randall L.M., Monk B.J.: Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 117: 497-504.
- Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J. i wsp.: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5165-5171.
- Garcia A.A., Hirte H., Fleming G. i wsp.: Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 76-82.
- Penson R.T., Dizon D.S., Cannistra S.A. i wsp.: Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mullerian tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 154-159.
- Konner J., Schilder R.J., DeRosa F.A. i wsp.: A phase II study of cetuximab/paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced-stage ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110: 140-145.
- Konner J.A., Grabon D.M., Gerst S.R. i wsp.: Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus cisplatin and intravenous paclitaxel plus bevacizumab as adjuvant treatment of optimal stage II/III epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4662-4668.
- Dizon D.S.: Where do antiangiogenic agents belong in the treatment algorithm for ovarian cancer? *Am. J. Clin. Oncol.* 2011 [Epub ahead of print].
- Markman M.: Addition of bevacizumab to weekly paclitaxel significantly improves progression-free survival in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 124: 171.
- Markman M.: Antiangiogenic drugs in ovarian cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 2269-2277.
- Cohn D.E., Kim K.H., Resnick K.E. i wsp.: At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1247-1251.
- Nimeiri H.S., Oza A.M., Morgan R.J. i wsp.; Chicago Phase II Consortium; PMH Phase II Consortium; California Phase II Consortium: Efficacy and safety of bevacizumab plus erlotinib for patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: a trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110: 49-55.
- Richardson D.L., Backes F.J., Hurt J.D. i wsp.: Which factors predict bowel complications in patients with recurrent epithelial ovarian cancer being treated with bevacizumab? *Gynecol. Oncol.* 2010; 118: 47-51.
- Sfakianos G.P., Numnum T.M., Halverson C.B. i wsp.: The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: a retrospective cohort study. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114: 424-426.
- Lesnock J.L., Farris C., Krivak T.C. i wsp.: Consolidation paclitaxel is more cost-effective than bevacizumab following upfront treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011; 122: 473-478.
- O'Malley D.M., Richardson D.L., Rheaume P.S. i wsp.: Addition of bevacizumab to weekly paclitaxel significantly improves progression-free survival in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011; 121: 269-272.
- Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A. i wsp.: Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1069-1074.
- Basta P., Gałązka K., Stasienko E. i wsp.: Analiza immunoreaktywności antygenów B7H4 i HLA-G w ognisku wznowy raka jajnika i jego mikrośrodowisku. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011; 9: 9-17.
- Wiśniewski M., Koper K., Łukaszewska E. i wsp.: Zmiany w populacji limfocytów Treg podczas chemioterapii u chorych na raka jajnika. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011; 9: 139-146.
- Hurt J.D., Richardson D.L., Seamon L.G. i wsp.: Sustained progression-free survival with weekly paclitaxel and bevacizumab in recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2009; 115: 396-400.

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 Stelmachowowi 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 hematoologologia, 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 Мильштейна 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 nieznanostwo antygeny specyficznej 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 stają się 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 monoklonalne 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. zmniejszenie 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 monoklonalnego przeciwciała wydaje się doprowadzać do wydłużenia okresu wolnego od wznowy czy też całkowitego przeżycia w ograniczonym zakresie.

Oceniając skuteczność monoklonalnych 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 włączenia ich dopiero przy niepowodzeniu leczenia standardowego. W przypadku terapii, której podstawę stanowią monoklonalne 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⁾. Kolejną koncepcją zakłada sprzężenie
przeciwciała z substancją radioaktywną, np. HMFG1,
mysie monoklonalne przeciwciało przeciw MUC1 sprzężone
z Ir90. Wstępne badania wykazały, że dootrzewnowe
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 (sprzężone 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 wchodzi takie czynniki, jak Ras/Raf/MEK/MAPK

(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-
ly, 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), cER-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 przeciwciało anti-ErbB2/HER2) i pertuzumabu (ludzkiego rekombinowanego przeciwciała anti-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 monoclonalnych przeciwciał, ale wskazuje jasno, że nie do końca potrafimy określić kryteria włączenia tego rodzaju leków. Wydaje się, że monoclonalne 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 monoclonalnych przeciwciał konieczna jest głębsza diagnostyka molekularna. Z drugiej strony stwierdzono, że zastosowanie monoclonalnych 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.

Monoclonalne 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 „alergoonkologii” 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). Przyłączenie tego przeciwciała do FRA blokuje fosforylację przez kinazę Lyn i indukuje cytotoxicywność 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 ekspozycyjny 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 cisplatinę wykazały u 89% prawidłowy poziom CA-125 oraz u ponad 70% pacjentek odpowiedź na terapię z paklitaksellem, 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 jasnokomórkowym 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 jasnokomórkowego 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 rozsiałym 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 maitanzynoidem. 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 przeleczonej 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 + docetaxel, 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 jednoczesne 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 antyidiotypowym pochodzenia mysiego, skierowanym przeciw przeciwciału anti-CA-125^(58,59). Jest ono tak naprawdę szczepionką antyidiypową, która wykorzystując podobieństwo do antygeny 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 podskórnie, 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 opóźnionego 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). Szereg mechanizmów w samym guzie i jego mikrośrodowisku doprowadza do powstania zjawiska selektywnej supresji i miejscowo komórki guza uykają 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.
- Phiarhopoulou 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.
- Witinger 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., Koecis 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. Schlebush 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 dentyistów prenumerata czasopisma „**Current Gynecologic Oncology**”

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

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

Endometrioza i proces nowotworowy

Endometriosis and the neoplastic process

Эндометриоз и опухолевый процесс

Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny.

Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Dariusz Wydra

Correspondence to: Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej,

Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Kliniczna 1 A, 80-401 Gdańsk, tel.: 58 349 34 36, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Endometrioza to łagodny proces rozrostowy, w którym tkanki błony śluzowej macicy występują ekotopowo. Schorzenie kojarzone jest powszechnie z niepłodnością oraz z bólem. Mała jest świadomość podobieństw endometriozy do procesu nowotworowego oraz zagrożeń onkologicznych związanych z jej występowaniem. Od 1925 roku, kiedy Sampson jako pierwszy zwrócił uwagę, że endometrioza może przekształcić się w zmianę złośliwą, w literaturze medycznej pojawiły się liczne publikacje obszernie dokumentujące związek gruczolistości z nowotworami, a w szczególności z rakiem jajnika. Celem pracy było zbadanie powiązań endometriozy z procesem nowotworowym poprzez przeszukanie angielskiego piśmiennictwa medycznego pod kątem dowodów epidemiologicznych na związek endometriozy z rakiem, porównania cech kliniczno-patologicznych endometriozy i raka oraz porównanie cech molekularnych i genetycznych endometriozy z cechami „fenotypu raka” zdefiniowanymi przez Hanahana i Weinberga w publikacji zatytułowanej *The hallmarks of cancer*. Zebrano liczne dowody dużego podobieństwa endometriozy do procesu nowotworowego, związku z transformacją złośliwą oraz ze zwiększonym ryzykiem raka i innych nowotworów złośliwych. Nie jest jasne, czy zmiany endometriotyczne mogą bezpośrednio ulegać przemianie złośliwej, z etapem pośrednim, tzw. atypowej endometriozy, czy też endometrioza oraz rak posiadają wyłącznie wspólne początkowe, antecendentne mechanizmy i/lub czynniki predysponujące (np. genetyczną podatność, wrażliwość na ekspozycję toksynami środowiskowymi) z oczywistą dywergencją w przebiegu molekularnym. Występowanie endometriozy niewątpliwie stwarza zagrożenie onkologiczne, którego źródło powinno być wyjaśnione poprzez dalsze badania genetyczne i molekularne.

Słowa kluczowe: endometrioza, rak, rak jajnika, rak jasnokomórkowy, transformacja nowotworowa

Summary

Endometriosis is a benign proliferative process, where tissues of the uterine mucosa are present ectopically, generally manifesting by infertility and pain. Awareness of similarity between endometriosis and neoplastic process, as well as of oncological risk associated therewith is low. Since 1925, when Sampson was the first to highlight the fact that endometriosis may transform into a malignant lesion, several papers appeared in the medical literature extensively documenting the correlation between endometriosis and tumors, in particular with ovarian cancer. The aim of this paper was to examine correlations linking endometriosis with the neoplastic process by reviewing medical literature published in English in the aspect of epidemiological evidence of endometriosis – cancer correlation, comparison of clinical-pathological features of both entities and comparison of molecular and genetic features of endometriosis with the “cancer phenotype” as defined by Hanahan and Weinberg in their paper *The hallmarks of cancer*. A large body of evidence has been collected documenting similarity of endometriosis to the neoplastic process, its association with malignant transformation and increased risk of cancer and other malignant tumors. It is not clear, whether endometriotic lesions may undergo malignant transformation directly, indirectly with an intermediate phase, the so-called atypical endometriosis, or endometriosis and cancer possess common initial antecedent mechanisms and/or predisposing factors (e.g. genetic susceptibility, sensitivity to exposure to environmental toxins) with subsequent divergence on the molecular level. Incidence of endometriosis undoubtedly creates an oncological risk, necessitating elucidation by further genetic and molecular studies.

Key words: endometriosis, cancer, ovarian cancer, clear-cell cancer, malignant transformation

Содержание

Эндометриоз это доброкачественный процесс гиперплазии, в котором ткани слизистой оболочки матки расположены эктопно. Данное заболевание, как правило, ассоциируется с бесплодием и болью. Степень осознания сходств эндометриоза и опухолевого процесса, а также опасностей онкологического характера, связанных с его наличием, невелика. С 1925 года, когда Сампсон первым обратил внимание на то, что эндометриоз может перерождаться в злокачественную разновидность, в научной медицинской литературе появились многочисленные публикации, обширно документирующие связь аденомиоза матки с опухолями, в частности с раком яичника. Цель работы состояла в исследовании связей эндометриоза и опухолевого процесса на основании произведенного обзора англоязычной медицинской литературы с учетом наличия эпидемиологических доказательств связи эндометриоза и рака, сопоставления клинически-патологических свойств эндометриоза и рака, а также сравнения молекулярных и генетических признаков эндометриоза с признаками „фенотипа рака”, определенными Ханаханом и Вайнбергом в публикации, озаглавленной *The hallmarks of cancer*. Собрали многочисленные доказательства значительного сходства эндометриоза и опухолевого процесса, связи со злокачественным перерождением, а также с увеличенным риском образования рака и других злокачественных опухолей. Остается неясным, могут ли эндометриотические изменения подвергаться непосредственно злокачественным перерождениям, с промежуточным этапом, т.е. атипичному эндометриозу, или же эндометриоз и рак имеют исключительно общие изначальные, антецендентные механизмы и/или предрасполагающие факторы (напр. генетическая предрасположенность, чувствительность к воздействию токсинов окружающей среды) с очевидной дивергенцией в молекулярном течении. Возникновение эндометриоза несомненно вызывает онкологическую опасность, источник которой следует выяснить в процессе последующих генетических и молекулярных исследований.

Ключевые слова: эндометриоз, рак, рак яичника, светлоклеточная карцинома почки, опухолевая трансформация

WSTĘP

Endometrioza (*endometriosis* – gruczoliwość błony śluzowej macicy) po raz pierwszy została opisana w literaturze medycznej przez Rokitańskiego w drugiej połowie XIX wieku, jako obecność czynnego *endometrium* poza jamą macicy⁽¹⁾.

Do chwili obecnej terminem *endometrioza* określa się schorzenie będące łagodnym procesem rozrostowym, w którym tkanki błony śluzowej macicy występują ektopowo (poza fizjologicznym usytuowaniem). Ektopowo występujące *endometrium* charakteryzuje się strukturą histologiczną błony śluzowej macicy oraz wykazuje jej czynność.

Endometrioza pomimo 130 lat badań nadal pozostaje enigmatycznym zjawiskiem.

W ostatnich latach coraz częściej pojawia się pogląd, że może nie być „prawdziwą” chorobą, lecz heterogenną jednostką z różnymi podtypami⁽²⁾. Stwierdzono bowiem, że jedyną realnie istniejącą patologią, powstającą pod wpływem ektopowego *endometrium*, są guzy endometrialne. Wykazują one silną destrukcję otoczenia oraz możliwość transformacji nowotworowej. Każda *endometrioma* wymaga zdecydowanego leczenia chirurgicznego^(3,4). Zmiany niecystyczne traktowane są jak „choroba” tylko u kobiet z dolegliwościami o nieustalonej przyczynie (głównie w diagnostyce niepłodności i zespołów dolegliwości miednicy mniejszej). Niestety, pomimo wysiłku licznych badaczy poza samym „towarzystwem” nie udowodniono im bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego⁽⁵⁾.

INTRODUCTION

Endometriosis was first described in the medical literature by Rokitansky in the second half of the XIX century, as extra-uterine presence of active endometrium⁽¹⁾.

Currently, the term endometriosis denotes a benign proliferative condition, whereby tissues of the uterine mucosa exist ectopically (beyond their normal physiological location). Ectopic endometrium features histological structure and activity of normal uterine mucosa.

In spite of 130 years of research, endometriosis still remains an enigmatic phenomenon.

Recent publications increasingly often present the concept that endometriosis is not a definite nosologic entity, but rather a heterogenous group of several subtypes⁽²⁾. In fact, the sole really existing pathology developing within the ectopic endometrium are endometrial tumors. They are characterized by severe destruction of adjacent tissues and a potential for malignant transformation. Each endometriotic focus requires an aggressive surgical treatment^(3,4). Non-cystic lesions are considered pathological only in women presenting with ailments of ill-defined origin (mainly infertility and pelvic pain). Unfortunately, in spite of considerable research, apart of mere coexistence, no direct cause-effect association has been proven⁽⁵⁾.

Since 1925, when Sampson was the first to highlight possible malignant transformation of endometriosis, many papers appeared in the medical literature extensively

Od 1925 roku, kiedy Sampson⁽⁶⁾ jako pierwszy zwrócił uwagę, że endometrioza może przekształcić się w zmianę złośliwą, w literaturze medycznej pojawiły się liczne publikacje obszernie dokumentujące związek gruczolistości z nowotworami, a w szczególności z rakiem jajnika⁽⁴⁾.

DOWODY EPIDEMIOLOGICZNE NA ZWIĄZEK ENDOMETRIOZY Z RAKIEM

1. Nowotwór złośliwy jajnika może powstać bezpośrednio z endometriozy jajnikowej.

Okolo 80% raków jajnika towarzyszących endometriozie EAOC (*endometriosis-associated ovarian cancer*) rozwija się w sąsiedztwie endometriozy jajnikowej lub wychodzi bezpośrednio z jej ognisk. Pozostałe 20% EAOC towarzyszy endometriozie zlokalizowanej poza jajnikami^(7,8).

Najczęstszymi EAOC rozwijającymi się w sąsiedztwie endometriozy jajnikowej są: rak jasnokomórkowy (*clear cell*) i endometrioidalny (*endometrioid carcinoma*) jajnika, natomiast *clear-cell adenocarcinoma* i *adenosarcoma* najczęściej towarzyszą endometriozie pozagonadalnej^(7,9,10).

Ryzyko bezpośredniej złośliwej przemiany endometriozy jajnikowej wynosi 0,7-1,6% dla średniego okresu obserwacji ponad 8 lat^(11,12).

Interesujący jest niewyjaśniony do końca fakt częstszego lewostronnego występowania torbieli endometrialnych^(13,14), podobnie do raków endometrioidalnych i jasnokomórkowych jajników⁽¹⁵⁾.

2. Zwiększone ryzyko raka jajnika u kobiet z endometriozą, niezależnie od odległości zmian endometriotycznych od nowotworu.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka jajnika u kobiet w Wielkiej Brytanii wynosi 21,9 na 100 000 (0,02%), z czego 75% przypadków przypada na okres menopauzy⁽¹⁶⁾.

Jeżeli założymy, że występowanie raka jajnika nie ma związku z endometriozą, to częstość występowania endometriozy u kobiet z rakiem jajnika powinna być podobna jak w populacji ogólnej.

Częstość występowania endometriozy u kobiet z rakiem jajnika wynosi jednak 8-30%⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Jest to znacząca różnica w stosunku do populacji ogólnej, gdzie częstość występowania endometriozy u kobiet w wieku rozrodczym ustalono na 7-15%, a u kobiet po menopauzie – na mniej niż 2%⁽²⁰⁾. Powyższe dane korelują z wynikami badań populacji Szwedek, wskazującymi na znamienne podwyższone ryzyko raka jajnika w przypadku obecności endometriozy⁽²¹⁾.

Dodatkowo częstość występowania poszczególnych postaci histologicznych EAOC (*clear cell* – 40-55%, *endometrioid* – 20-40%, raki surowicze i śluzowe – mniej niż 10%^(8,17,22)) różni się zasadniczo od częstości typów histologicznych spotykanych w rakach jajnika wg FIGO (55% – surowicze, 13% – śluzowe, 14% – endometrioidalne, 6% – jasnokomórkowe⁽²³⁾).

documenting correlations of endometriosis with tumors, in particular with ovarian cancer⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE FOR CORRELATION BETWEEN ENDOMETRIOSIS AND CANCER

1. Malignant tumor of the ovary may develop directly from ovarian endometriosis.

Nearly 80% of endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC) cases develop adjacent to within foci of ovarian endometriosis. The remaining 20% coexist with endometriosis located beyond the ovaries^(7,8).

Most common EAOCs developing adjacent to ovarian endometriosis are clear-cell cancer and endometrioid cancer, while clear-cell adenocarcinoma and adenosarcoma usually accompany extragonadal endometriosis^(7,9,19).

The risk of direct malignant transformation of ovarian endometriosis is estimated at 0.7-1.6% for a mean follow-up time of over 8 years^(11,12).

An interesting and poorly understood is more frequent development of endometrial cysts on the left side^(13,14), just as endometrioid and clear-cell cancers of the ovary⁽¹⁵⁾.

2. Elevated risk of ovarian cancer in women with endometriosis, independent of the distance between endometriotic lesions and tumor.

Standardized incidence coefficient for ovarian cancer in British women is 21.9 per 100 000 (0.02%), thereof 75% of cases develop during the menopause⁽¹⁶⁾.

Assuming that development of ovarian cancer is not associated with endometriosis, then the incidence of endometriosis in women affected with ovarian cancer should be similar to that observed in the general population. However, the incidence of endometriosis in these women is 8-30%⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

It is a significant difference compared with the general population, where the incidence of endometriosis in women of reproductive age is estimated at 7-15% and in postmenopausal women – at less than 2%⁽²⁰⁾.

These data correlate with those concerning Swedish women, indicating a significantly enhanced risk of ovarian cancer in the presence of endometriosis⁽²¹⁾.

Furthermore, the incidence of particular histological types of EAOCs (*clear-cell* – 40-55%; *endometrioid* – 20-40%, serous and mucinous cancers – less than 10%^(8,17,22)) differs significantly from that of ovarian cancer according to FIGO data (serous – 55%, mucinous – 13%, *endometrioid* – 14% and *clear-cell* – 6%⁽²³⁾).

3. Elevated risk of synchronous development of endometrial cancer of the uterine corpus and ovarian cancer, particularly of the endometrial type, in women with endometriosis.

Synchronous development of uterine corpus cancer and ovarian cancer in most cases is associated with endometrioid

3. Zwiększone ryzyko synchronicznego występowania endometrialnego raka trzonu macicy i raków jajnika, w szczególności typu endometrioidalnego, u kobiet z endometriozą.

Równoczesne występowanie raka trzonu macicy i raka jajnika jest w większości związane z typem endometrioidalnym obu nowotworów. W 30% takich przypadków stwierdzono również endometriozę jajnikową^(7,9,10).

4. Przebieg kliniczny i rokowanie w EAOC wykazują statystycznie znamienne różnice w stosunku do odpowiadających im typów histologicznych raka jajnika, którym nie towarzyszy endometrioza.

EAOC w porównaniu z rakiem jajnika bez endometriozy prezentują niższy stopień zaawansowania i wyższe zróżnicowanie – dotyczy raków jasnokomórkowych i endometrioidalnych. W ich przypadku uzyskuje się też lepsze wyniki dotyczące przeżycia^(8,24).

5. Zwiększone ryzyko nowotworów innych niż rak jajnika.

U kobiet z endometriozą wykazano również zwiększone ryzyko nowotworów zlokalizowanych poza jamą otrzewnej. Należą do nich rak piersi oraz ziarnica złośliwa^(21,25).

PORÓWNANIE CECH KLINICZNO-PATOLOGICZNYCH ENDOMETRIOZY I RAKA

HISTOPATOLOGIA

Podobnie do zmian złośliwych, endometrioza wykazuje cechy atypii, zdolność do przylegania, inwazyjności oraz do tworzenia przerzutów⁽⁴⁾.

Atypowa endometrioza, histologicznie charakteryzująca się występowaniem gruczołów endometrialnych z cytologiczną i architektoniczną atypią (169), była obserwowana w 12-35% endometriozy jajnikowej^(12,26,27).

Cechy atypowej endometriozy wykazano w 60-80% przypadków tzw. endometriozy towarzyszącej rakowi jajnika (EAOC)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Wśród tych przypadków w 25% udało się uchwycić punkt wyjścia raka z ognisk atypowej endometriozy jajnikowej⁽¹⁷⁾.

MORFOMETRIA

Wyniki analiz morfometrycznych tkanki rakowej, określające aktywność mitotyczną komórek oraz stopień zróżnicowania histologicznego (*grading*), korelują z prognozą kliniczną nowotworów⁽²⁸⁾. Podobne prace badawcze rozpoczęto w endometriozie.

Wyniki badań morfometrycznych ognisk endometriozy (bez atypii) nie wykazały istotnych różnic pomiędzy aktywnymi (czerwonymi) i nieaktywnymi (czarnymi lub białymi) zmianami⁽²⁹⁾. Nie znaleziono wyników takich badań dla endometriozy atypowej.

type of both tumors. About 30% of such cases coexist with ovarian endometriosis^(7,9,10).

4. Clinical course and prognosis of EAOCs reveal statistically significant differences compared with corresponding histological types of ovarian cancer not associated with endometriosis.

Compared with not-endometriosis-associated ovarian cancer, EAOC usually present lower clinical stage and higher differentiation grade – mainly in the case of clear-cell and endometrioid cancers. They are also associated with better outcomes in terms of survival^(8,24).

5. Increased risk of extra-ovarian cancers.

Women affected with endometriosis are at higher risk of developing tumors located beyond the peritoneal cavity, including breast cancer and Hodgkin lymphoma^(21,25).

COMPARISON OF CLINICAL-PATHOLOGICAL FEATURES OF ENDOMETRIOSIS AND CANCER

HISTOPATHOLOGY

Like malignant lesions, endometriosis presents atypia and is able to adhere, invade and disseminate⁽⁴⁾.

Atypical endometriosis, histologically characterized by presence of endometrial glands with cytological and architectural atypia (169), is present in 12-35% of ovarian endometriosis cases^(12,26,27).

Features of atypical endometriosis are found in 60-80% of EAOC cases⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

In about 25% of these cases, the origin of cancer could be tracked back to foci of atypical ovarian endometriosis⁽¹⁷⁾.

MORPHOMETRY

Results of morphometric analyses of tumor tissue, defining mitotic activity of cells and grade of their histological differentiation, correlate with clinical prognosis⁽²⁸⁾. Similar research projects concerning endometriosis are underway.

Results of morphometric studies of endometriotic foci (without atypia) did not reveal significant differences between active (red) and inactive (black or white) lesions⁽²⁹⁾. No such data concerning atypical endometriosis have been found.

Morphometric evaluation of atypical endometriotic foci appears particularly interesting in view of the results of another study, demonstrating that moderate atypia seen in glandular epithelium of endometrial cysts presents normal, diploidal pattern of DNA, while severe atypia may be associated with aneuploidy⁽³⁰⁾.

Ocena morfometryczna ognisk endometriozы atypowej wydaje się szczególnie ciekawa w świetle innego badania, które wykazało, że umiarkowana atypia w nabłonku gruczołowym torbieli endometrialnych prezentuje normalny, diploidalny wzorec DNA, podczas gdy silna atypia może być związana z aneuploidią⁽³⁰⁾.

PORÓWNANIE CECH MOLEKULARNYCH I GENETYCZNYCH ENDOMETRIOZY Z CECHAMI „FENOTYPU RAKA”

Przegląd molekularnych i genetycznych cech endometriozы w odniesieniu do siedmiu cech tzw. „fenotypu raka” zasugerowanych przez Hanahana i Weinberga⁽³¹⁾ w 2000 roku w pracy zatytułowanej *The hallmarks of cancer – Znamiona raka* prezentuje tabela 1.

MOLEKULARNE I GENETYCZNE PODOBIENSTWA ENDOMETRIOZY DO RAKA

Samowystarczalność w generowaniu i odbieraniu sygnałów pobudzających wzrost

Podobnie do raka *endometrium* oraz raka piersi, endometrioza zachowuje się jak estrogenozależny nowotwór.

COMPARISON OF MOLECULAR AND GENETIC FEATURES OF ENDOMETRIOSIS AND “CANCER PHENOTYPE”

A review of molecular and genetic characteristics of endometriosis related to seven features of the so-called “cancer phenotype” suggested by Hanahan and Weinberg in 2000⁽³¹⁾ in the paper “The hallmarks of cancer”, is presented in table 1.

MOLECULAR AND GENETIC SIMILARITIES BETWEEN ENDOMETRIOSIS AND CANCER

Self-sufficiency in generating and receiving growth stimulating signals

Much alike endometrial cancer and breast cancer, endometriosis behaves like estrogen-dependent tumor. Endometriosis presents specific adaptations for receiving estrogen-based signals stimulating its growth. Endometrial tissue is characterized by:

a) Elevated local production of estrogens by increased expression of cytochrom P450 aromatase, deficit of 17 β -hydroxysteroid-dehydrogenase type 2, responsible

Szczególne cechy komórek rakowych <i>Feature</i>	Charakterystyka <i>Characteristic</i>
Samowystarczalność w sygnałach wzrostu <i>Self-sufficiency in growth signalization</i>	Sygnały pobudzające mitozę inicjują przejście komórek z fazy spoczynku w fazę proliferacji. Sygnały te przekazywane są do komórki poprzez receptor błony komórkowej wykazujący powinowactwo do: 1) dyfuzyjnych czynników wzrostu, 2) składników macierzy pozakomórkowej (ECM), 3) molekuł adhezyjnych <i>Mitosis-stimulating signals initiate transition of cells from resting phase to proliferation phase. These signals are transmitted to the cell by membrane receptor showing affinity to: 1) diffused growth factors, 2) components of extracellular matrix (ECM), 3) adhesion molecules</i>
Nieczułość na sygnały antyproliferacyjne <i>Insensitivity to antiproliferative signals</i>	Sygnały hamujące wzrost (rozpuszczalne lub unieruchomione w macierzy pozakomórkowej – ECM i na powierzchni sąsiadujących komórek) są odbierane przez receptory błonowe komórek i przekazywane do wewnątrzkomórkowych systemów regulujących mitozę <i>Growth-inhibiting signals (soluble or immobilized in the ECM and on the surface of adjacent cells) are received by membrane receptors and transmitted to intracellular mitosis-regulating systems</i>
Oporność na apoptozę <i>Resistance to apoptosis</i>	Mechanizmy oszukujące zaprogramowaną śmierć komórek <i>Mechanisms enabling avoidance of programmed cell death</i>
Nieograniczony potencjał replikacyjny <i>Unlimited replication potential</i>	Zniszczenie wewnętrznego, autonomicznego programu komórek, ograniczającego ich multiplikację <i>Destruction of intrinsic, autonomous program, normally limiting multiplication</i>
Angiogeneza <i>Angiogenesis</i>	W rzeczywistości komórki tworzące tkankę są zobligowane do osadzenia się wewnątrz 100 μ m naczyń włosowatych, ponieważ tylko taki układ zapewnia im odpowiednie przenikanie tlenu i składników odżywczych. Komórki wewnątrz nadmiernie proliferującej zmiany muszą z czasem indukować tworzenie nowych naczyń <i>In fact, cells composing a tissue are obliged to settle within a 100 μm radius from capillaries, as only such a pattern ensures an adequate penetration of oxygen and nutrients. Cells within an excessively proliferating lesion must induce creation of new vessels at some time-point</i>
Inwazja tkanek oraz przerzuty <i>Invasion of tissues by metastases</i>	Umożliwia komórkom raka ucieczkę z pierwotnej masy guza w obszary, gdzie przestrzeń i możliwość odżywiania są nieograniczone <i>Enable escape of tumor cells from primary tumor mass to places, where space and supply of nutrients are unlimited</i>
Niestabilność genomu <i>Genome instability</i>	Mutacje lub aktywacja/inaktywacja TSGs, onkogeny, enzymatyczna naprawa uszkodzeń DNA, system punktów kontrolnych w mitozie są przeprowadzane przez mechanizmy wewnątrzgenowe (mutacja, delecja) i epigenetyczne (hipermetylacja) <i>Mutations or activation/inactivation of TSGs, oncogens, enzymatic repair of damaged DNA, system of check-points in mitosis are controlled by intragenomic (mutation, deletion) and epigenetic mechanisms (hypermethylation)</i>

Tabela 1. Cechy fenotypu raka zaproponowane przez Hanahana i Weinberga⁽³¹⁾
Table 1. Features of cancer phenotype proposed by Hanahan and Weinberg⁽³¹⁾

Endometrioza wykazuje specyficzne przystosowanie do odbierania estrogenowych bodźców pobudzających jej wzrost. W obrębie tkanki endometriotycznej występuje:

- a) Zwiększona lokalna produkcja estrogenów poprzez zwiększoną ekspresję aromatazy cytochromu P450, niedobór dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej typu 2., odpowiedzialnej za utlenianie bardziej aktywnego estradiolu do mniej aktywnego estronu⁽³²⁾.
- b) Zwiększona reakcja na endogeny estrogeny. Wykazano zwiększoną ekspresję receptora estrogenowego (ER- α) w aktywnej endometriozie (czerwone zmiany) w stosunku do jej form nieaktywnych (czarne zmiany)⁽³³⁾.
- c) Wrodzony genetyczny polimorfizm dotyczący receptorów estrogenowych i progesteronowych, który predysponuje do endometriozy^(34,35).
- d) Wrodzony genetyczny polimorfizm enzymów odpowiedzialnych za metabolizm leków (CYP1A1, CYP19 i GSTM1) predysponujący do endometriozy⁽³⁶⁻³⁹⁾ oraz raków jajnika: jasnokomórkowego (*clear cell*) i endometrioidalnego⁽⁴⁰⁾. Odmiany te mogą wywoływać endometriozę lub raka poprzez indukowaną dioksynami zwiększoną produkcję estrogenów. Dioksyny są zanieczyszczeniami środowiskowymi, którym w modelach zwierzęcych udowodniono udział w wywoływaniu endometriozy i guzów estrogenozależnych⁽⁴¹⁾.

Eskenazi wykazał, że ryzyko powstania endometriozy zwiększa się dwukrotnie u kobiet z wysokimi poziomami dioksyn w surowicy krwi⁽⁴²⁾. Aktywacja receptorów estrogenowych w endometriozie może odbywać się pośrednio poprzez niewłaściwą aktywność polimorficznych enzymów CYP1A1, CYP19 i GSTM1, które zwiększają poziom aromatazy P450 i produkcję estrogenów⁽⁴³⁾, lub bezpośrednio poprzez aktywację receptora tkankowego dla dioksyn⁽⁴⁴⁾.

W endometriozie wykazano także obecność innych czynników wzrostu, charakterystycznych dla tkanek nowotworowych. Należą do nich TGF- α (*transforming growth factor α*) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*)⁽⁴⁵⁾.

Wyższe poziomy czynnika IGF-1 w surowicy kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym zwiększają ryzyko raka szyjki macicy, raka jajnika oraz *endometrium*⁽⁴⁾.

Również u kobiet z zaawansowaną endometriozą obserwowano podwyższone poziomy IGF-1 w surowicy krwi⁽⁴⁶⁾.

Niewrażliwość na sygnały antyproliferacyjne

Podział komórkowy indukowany jest zależnymi od cyklin kinazami określanymi jako CDK (*cyclin-dependent kinases*). Proliferacja komórek jest wprost proporcjonalna do aktywności CDK. Zwiększenie aktywności CDK zachodzi pod wpływem cyklin (np. D1), natomiast obniżenie wywołują inhibitory CDK (np. białka p21 i p27 Cip/Kip)⁽⁴⁾.

Najnowsze badania sugerują zmniejszoną aktywność inhibitorów CDK w aktywnych zmianach endometriotycznych (niska ekspresja białka p27Kip1)⁽⁴⁷⁾ i guzach endometrialnych jajników (niska ekspresja białka p21)⁽⁴⁸⁾.

for oxydation of a more active estradiol to less active estron⁽³²⁾.

- b) Enhanced sensitivity to endogenous estrogen: more pronounced expression of estrogen receptor ER- α in active (red) lesions compared with its inactive forms (black)⁽³³⁾.
- c) Congenital genetic polymorphism of estrogen and progesteron receptors may predispose to endometriosis^(34,35).
- d) Congenital genetic polymorphism of enzymes responsible for drug metabolism (CYP1A1, CYP19, GSTM1) predisposed to endometriosis⁽³⁶⁻³⁹⁾ and ovarian cancer of the clear-cell and endometrioid types⁽⁴⁰⁾. These variants may elicit endometriosis or cancer by dioxin-induced elevated production of estrogens. Dioxins are environmental pollutants playing a well established role in the development of endometriosis and estrogen-dependent tumors in animal models⁽⁴¹⁾.

Eskenazi demonstrated that the risk of development of endometriosis increases two-fold in women with high level of dioxins in their blood serum⁽⁴²⁾. Activation of estrogen receptors in endometriosis may proceed indirectly by inappropriate activity of polymorphic enzymes CYP1A1, CYP19 and GSTM1, which increase the level of aromatase P450 and production of estrogen⁽⁴³⁾, or directly by activation of a specific tissue receptor for dioxins⁽⁴⁴⁾.

Endometriotic tissue contains also other growth factors, characteristic for tumor tissue. These include: TGF- α (*transforming growth factor α*) and IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*)⁽⁴⁵⁾.

Elevated serum levels of IGF-1 in peri- and postmenopausal women contribute to an increased risk of cervical cancer, ovarian cancer and endometrial cancer⁽⁴⁾. Elevated plasma level of IGF-1 has been also noticed in women with late-stage endometriosis⁽⁴⁰⁾.

Lack of response to antiproliferative signals

Cell division is induced by cyclin-dependent kinases (CDK). Proliferation of cells is directly proportional to CDK activity. CDK activity increases in the presence of cyclins (D1) and is reduced by CDK inhibitors (e.g. proteins p21 and p27Cip/Kip)⁽⁴⁾.

Latest studies revealed a reduced activity of CDK inhibitors in active endometriotic lesions (low expression of the protein p27Kip1)⁽⁴⁷⁾ and endometrial tumors of the ovary (low expression of the protein p21)⁽⁴⁸⁾.

At the tissue level, there is a resistance to antiproliferative activity of progesteron resulting from the presence of poorly active isoform A of the progesteron receptor⁽⁴⁹⁾.

Resistance to apoptosis

Like tumor tissues, endometriotic lesions have worked out ways to escape apoptosis. These include: elevated expression of Bcl-2, reduced expression of BAX⁽⁵⁰⁾, elevated levels of metalloproteinases in the extracellular matrix (MMPs)^(51,52), elevated level of the ligand Fas (FasL) and

Na poziomie tkankowym wykazano oporność na antyproliferacyjne działanie progesteronu spowodowaną obecnością w endometriozie mało aktywnego receptora progesteronowego, tzw. izoformy A⁽⁴⁹⁾.

Oporność na apoptozę

Podobnie do tkanek nowotworowych zmiany endometriotypyczne wypracowały sposoby chroniące je przed apoptozą. Należą do nich: podwyższona ekspresja Bcl-2, obniżona ekspresja BAX⁽⁵⁰⁾, podwyższone poziomy metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloproteinases*, MMPs)^(51,52), podwyższone stężenie ligandu Fas (FasL) i interleukiny 8 (IL-8) w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą (zwiększona ekspresja FasL przez IL-8 może indukować apoptozę limfocytów T i tym samym pozwala endometriozie uniknąć likwidacji przez komórki układu odpornościowego)⁽⁵³⁾.

Nieograniczony potencjał replikacyjny

Z każdym cyklem replikacyjnym komórki telomery (powtarzająca się sekwencja DNA występująca na końcu każdego chromosomu) podlegają sukcesywnemu skracaniu. Efektem zmniejszającej się długości telomerów jest starzenie się i w efekcie końcowym śmierć komórki.

Większość guzów wykazuje nadekspresję enzymu telomerazy, który chroni telomery chromosomów komórek tkanki nowotworowej przed ich skracaniem się⁽⁴⁾.

Pomimo że nie ma jeszcze badań nad aktywnością telomerazy w endometriozie, można przypuszczać, że podobnie jak w innych rozrostach estrogenozależnych, wystąpi zwiększona ekspresja tego enzymu⁽⁴⁾. Wykazano bowiem w raku piersi i raku *endometrium* pobudzający wpływ estrogenów na aktywność telomerazy^(54,55).

Angiogeneza

Występowanie patologicznej angiogenezy towarzyszącej rakom potwierdzono również w endometriozie^(56,57). Zarówno rak, jak i endometrioza wykazują obecność tych samych czynników proangiogennych. Geny kodujące czynniki angiogenezy prezentują polimorfizm predysponujący zarówno do endometriozy (*intercellular adhesion molecule-1*, promotory genów dla IL-6, IL-10)⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾, jak i do raka (promotory genów IL-6, IL-8, TNF- α , NFkB-1)⁽⁶¹⁾.

Leczenie endometriozy inhibitorami angiogenezy jest dopiero w fazie eksperymentalnej⁽⁶²⁾, jakkolwiek wyniki pojedynczych badań przeprowadzonych na zwierzętach są bardzo obiecujące⁽⁶³⁾.

Inwazja tkanek oraz przerzuty

Przekroczenie granicy błony podstawnej oznacza dla raka przemianę formy nieinwazyjnej w inwazyjną. Guzy nowotworowe wydzielają proteiny (np. *matrix metalloproteinases*, MMPs) degradujące błonę podstawną oraz składniki przestrzeni pozakomórkowej. W wielu rakach ekspresja MMP-2 i MMP-9 koreluje ze stopniem zróżnicowania

interleukin 8 (IL-8) in the peritoneal fluid of women affected with endometriosis (high expression of FasL elevated by IL-8 may induce apoptosis of T-lymphocytes and in this way prevents elimination of endometriotic foci by immune cells)⁽⁵³⁾.

Unlimited replication potential

With each replication cycle, telomers (repeating sequence of DNA at the end of each chromosome) undergo successive shortening. Shortening of telomers results in ageing and, finally, death of the cell.

Most tumors show an overexpression of the enzyme telomerase, which protects telomers of chromosomes of cancer cells from shortening⁽⁴⁾.

To date there are no studies on activity of telomerase in endometriosis, but we may safely assume that much like in other estrogen-dependent proliferations, there will be an overexpression of this enzyme⁽⁴⁾. Stimulating effect of estrogens on telomerase activity has been demonstrated in breast cancer and in endometrial cancer^(54,55).

Angiogenesis

Occurrence of pathological angiogenesis associated with cancers has been confirmed also in endometriosis^(56,57).

Both cancer and endometriosis show the presence of the same pro-angiogenic factors. Genes encoding angiogenic factors present a polymorphism predisposing to both endometriosis (*intercellular adhesion molecule I*, promoters of the genes encoding IL-6 and IL-10)⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ and to cancer (promoters of the genes IL-6, IL-8, TNF- α and NFkB-1)⁽⁶¹⁾.

Treatment of endometriosis by inhibitors of angiogenesis is currently at an experimental phase only⁽⁶²⁾, although results of the few animal studies appear very promising⁽⁶³⁾.

Invasion of tissues and metastases

Transgression by tumor of the borderline created by basal membrane signifies a transition from preinvasive to invasive form. Malignant tumors produce proteinases (e.g. MMPs) able to disintegrate basal membrane and components of the extracellular space. In several tumors, expression of MMP-2 and MMP-9 correlates with the histological differentiation grade and clinical stage⁽⁴⁾. Endometriotic lesions also present a strong expression of MMPs involved in degradation of components of the extracellular space and basal membrane⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Malignant tumors are characterized by an altered quantitative-qualitative regulation of adhesion molecules (integrin, β -catenin, E-cadherin and P-cadherin)⁽⁶⁷⁾.

Similar abnormalities have been also described in the etio-pathogenesis of endometriosis⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. Presence of the above-mentioned adhesion molecules may explain the ability of pieces of desquamated endometrium to adhere to the peritoneum⁽⁷²⁻⁷⁷⁾.

Cytokeratin-positive and E-cadherin-negative cells within the endometriotic lesions present an invasive phenotype similar to that seen in metastatic cancer cells⁽⁷⁸⁾.

histologicznego (grading) i zaawansowania klinicznego⁽⁴⁾. W obrębie zmian endometriotycznych również wykazano silną ekspresję białka – MMPs, biorącego udział w degradacji składników przestrzeni pozakomórkowej oraz błony podstawnej⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

W nowotworowych złośliwych przedstawiano zaburzoną regulację ilościowo-jakościową molekuł adhezyjnych: integryn, β -katenin, E-kadheryny, P-kadheryny⁽⁶⁷⁾.

Podobne nieprawidłowości opisywano również w etiopatogenezie endometriozy⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. Występowaniem opisanych powyżej molekuł adhezyjnych tłumaczy się zdolność do przylegania fragmentów złuszczonego do jamy otrzewnej *endometrium*⁽⁷²⁻⁷⁷⁾.

Cytokeratynododatnie i E-kadherynoujemne komórki zmian endometriotycznych posiadają fenotyp inwazyjny podobny do fenotypu przerzutujących komórek rakowych⁽⁷⁸⁾.

Niestabilność genomu

Dotychczas rozpoznano sześć głównych mechanizmów prowadzących do nietrwałości genomu komórek rakowych: 1) zwiększona przemiana protoonkogenów do onkogenów, 2) inaktywacja TSG (gen kodujący białka hamujące proliferację komórek i transformację nowotworową), 3) anomalie DNA kodujące enzymy naprawcze, 4) inaktywacja genów monitorujących stabilność cyklu komórkowego (*check-point genes*), 5) dysfunkcja telomerów (prowokuje aberracje chromosomalne rozpoczynające karcinogenezę), 6) hipermetylacja, ale tylko trzy pierwsze badano i potwierdzono w endometriozie⁽⁴⁾.

WNIOSEK

Zaprezentowane powyżej epidemiologiczne i histopatologiczne dowody silnego związku endometriozy z rakiem jajnika można tłumaczyć na dwa sposoby: 1) endometriotyczne zmiany bezpośrednio ulegają przemianie złośliwej, z etapem pośrednim tzw. atypowej endometriozy albo 2) zarówno endometrioza, jak i rak posiadają tylko wspólne początkowe, antecendentne mechanizmy i/lub czynniki predysponujące (np. genetyczną podatność, wrażliwość na ekspozycję toksynami środowiskowymi) z oczywistą dywergencją w przebiegu molekularnym. Konieczne są dalsze badania.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Rokitansky K.: Über Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus- und Ovarial-Sarcomen. Ztsch. K. K. Gessellsch. der Aerzte zu Wien 1860; 16: 577-581.
2. Nisolle M., Donnez J.: Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil. Steril. 1997; 68: 585-595.

Genome instability

To date, six main mechanisms leading to genome instability in cancer cells have been discovered: 1) increased transformation of protooncogenes in oncogenes, 2) inactivation of TSG (gene encoding proteins inhibiting proliferation of cells and their malignant transformation), 3) abnormalities of DNA encoding repair enzymes, 4) inactivation of genes monitoring stability of the cell cycle (check-point genes), 5) dysfunction of telomers (promotes chromosomal aberrations which in turn initiate carcinogenesis) and 6) hypermethylation. Thereof, only the first three have been studied and confirmed in endometriosis⁽⁴⁾.

CONCLUSION

The above-presented epidemiological and histopathological evidence of close associations between endometriosis and ovarian cancer may be explained in two ways: 1) endometriotic lesions directly undergo malignant transformation with an intermediate phase, the so-called atypical endometriosis; 2) both endometriosis and cancer possess only common antecedent mechanisms and/or predisposing factors (e.g. genetic susceptibility, sensitivity to exposure to environmental toxins) with obvious subsequent divergence at the molecular level. Further studies are necessary.

3. Busacca M., Vignali M.: Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2003; 15: 321-326.
4. Varma R., Rollason T., Gupta J.K. i wsp.: Endometriosis and the neoplastic process. Reproduction 2004; 127: 293-304.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Endometriosis and infertility. Fertil. Steril. 2004; 81: 1441-1446.
6. Sampson J.A.: Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. Arch. Surg. 1925; 10: 1-72.
7. Erzen M., Kovacic J.: Relationship between endometriosis and ovarian cancer. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1998; 19: 553-555.
8. Modesitt S.C., Tortolero-Luna G., Robinson J.B. i wsp.: Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. Obstet. Gynecol. 2002; 100: 788-795.
9. Stern R.C., Dash R., Bentley R.C. i wsp.: Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. Int. J. Gynecol. Pathol. 2001; 20: 133-139.
10. Zaino R., Whitney C., Brady M.F. i wsp.: Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas – a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. Gynecol. Oncol. 2001; 83: 355-362.
11. Seidman J.D.: Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. Int. J. Gynecol. Pathol. 1996; 15: 1-9.
12. Nishida M., Watanabe K., Sato N., Ichikawa Y.: Malignant transformation of ovarian endometriosis. Gynecol. Obstet. Invest. 2000; 50 suppl. 1: 18-25.
13. Al-Fazan H., Tulandi T.: Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. Obstet. Gynecol. 2003; 101: 164-166.
14. Sznurkowski J.J., Emerich J.: Endometriomas are more frequent on the left side. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008; 87: 104-106.

15. Vercellini P., Scarfone G., Bolis G. i wsp.: Site of origin of epithelial ovarian cancer: the endometriosis connection. *BJOG* 2000; 107: 1155-1157.
16. National Statistics 2003 Cancer trends in England and Wales 1950-1999 (UK Government).
17. Fukunaga M., Nomura K., Ishikawa E. i wsp.: Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 1997; 30: 249-255.
18. Ogawa S., Kaku T., Amada S. i wsp.: Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 298-304.
19. Oral E., Ilvan S., Tustas E. i wsp.: Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003; 109: 97-101.
20. Lapp T.: ACOG issues recommendations for the management of endometriosis. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am. Fam. Physician* 2000; 62: 1431, 1434.
21. Brinton L.A., Gridley G., Persson I. i wsp.: Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 572-579.
22. Yoshikawa H., Jimbo H., Okada S. i wsp.: Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000; 50 suppl. 1: 11-17.
23. Pecorelli S., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J. Epidemiol. Biostat.* 1998; 3: 75-102.
24. Erzen M., Rakar S., Klancar B. i wsp.: Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 100-108.
25. Melin A., Sparén P., Persson I., Bergqvist A.: Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 1237-1242.
26. Seidman J.D.: Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1996; 15: 1-9.
27. Bayramoğlu H., Düzcen E.: Atypical epithelial changes and mutant p53 gene expression in ovarian endometriosis. *Pathol. Oncol. Res.* 2001; 7: 33-38.
28. Kronqvist P., Kuopio T., Jalava P., Collan Y.: Morphometrical malignancy grading is a valuable prognostic factor in invasive ductal breast cancer. *Br. J. Cancer* 2002; 87: 1275-1280.
29. Regidor P.A., Wäagner I., Ruwe M. i wsp.: Morphometric analyses of endometriotic tissues to determine their grade of activity. *Gynecol. Endocrinol.* 2002; 16: 235-243.
30. Ballouk F., Ross J.S., Wolf B.C.: Ovarian endometriotic cysts. An analysis of cytologic atypia and DNA ploidy patterns. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 102: 415-419.
31. Hanahan D., Weinberg R.A.: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
32. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K., Sasano H.: Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *J. Mol. Endocrinol.* 2000; 25: 35-42.
33. Matsuzaki S., Murakami T., Uehara S. i wsp.: Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 1198-1205.
34. Kitawaki J., Obayashi H., Ishihara H. i wsp.: Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 51-55.
35. Wieser F., Schneeberger C., Tong D. i wsp.: PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 309-312.
36. Baranova H., Canis M., Ivaschenko T. i wsp.: Possible involvement of arylamine *N*-acetyltransferase 2, glutathione *S*-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 1999; 5: 636-641.
37. Hadfield R.M., Manek S., Weeks D.E. i wsp.: Linkage and association studies of the relationship between endometriosis and genes encoding the detoxification enzymes *GSTM1*, *GSTT1* and *CYP1A1*. *Mol. Hum. Reprod.* 2001; 7: 1073-1078.
38. Nakago S., Hadfield R.M., Zondervan K.T. i wsp.: Association between endometriosis and *N*-acetyl transferase 2 polymorphisms in a UK population. *Mol. Hum. Reprod.* 2001; 7: 1079-1083.
39. Arvanitis D.A., Koumantakis G.E., Goumenou A.G. i wsp.: *CYP1A1*, *CYP19*, and *GSTM1* polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2003; 79 suppl. 1: 702-709.
40. Baxter S.W., Thomas E.J., Campbell I.G.: *GSTM1* null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22: 63-65.
41. Birnbaum L.S., Cummings A.M.: Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110: 15-21.
42. Eskenazi B., Mocarelli P., Warner M. i wsp.: Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110: 629-634.
43. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Kilic G.: Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 767-775.
44. Ohtake F., Takeyama K., Matsumoto T. i wsp.: Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 2003; 423: 545-550.
45. Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N.: Immunobiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 1-10.
46. Druckmann R., Rohr U.D.: IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas* 2002; 41 suppl. 1: S65-S83.
47. Matsuzaki S., Canis M., Murakami T. i wsp.: Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip1} in eutopic endometrium and peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 956-960.
48. Fauvet R., Poncelet C., Hugol D. i wsp.: Expression of apoptosis-related proteins in endometriomas and benign and malignant ovarian tumours. *Virchows Arch.* 2003; 443: 38-43.
49. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D. i wsp.: Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2897-2902.
50. Meresman G.F., Vighi S., Buquet R.A. i wsp.: Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 760-766.
51. Ria R., Loverro G., Vacca A. i wsp.: Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 agree with progression of ovarian endometriomas. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32: 199-206.
52. Ueda M., Yamashita Y., Takehara M. i wsp.: Survivin gene expression in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3452-3459.
53. Garcia-Velasco J.A., Mulayim N., Kayisli U.A., Arici A.: Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 855-859.
54. Vidal J.D., Register T.C., Gupta M. i wsp.: Estrogen replacement therapy induces telomerase RNA expression in the macaque endometrium. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 601-608.
55. Wang Z., Kyo S., Maida Y. i wsp.: Tamoxifen regulates human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression differently in breast and endometrial cancer cells. *Oncogene* 2002; 21: 3517-3524.
56. Folkman J.: Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol.* 2002; 29 suppl. 16: 15-18.
57. Gazvani R., Templeton A.: Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 23: 217-226.
58. Kitawaki J., Obayashi H., Ohta M. i wsp.: Genetic contribution of the interleukin-10 promoter polymorphism in endometriosis susceptibility. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002; 47: 12-18.
59. Viganò P., Infantino M., Lattuada D. i wsp.: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene polymorphisms in endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2003; 9: 47-52.
60. Wieser F., Fajjani G., Tempfer C. i wsp.: Analysis of an interleukin-6 gene promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003; 10: 32-36.

61. Landi S., Moreno V., Gioia-Patricola L. i wsp.: Bellvitge Colorectal Cancer Study Group: Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (*IL*)6, *IL*8, tumor necrosis factor α , *NFKB1*, and peroxisome proliferator-activated receptor γ with colorectal cancer. *Cancer Res.* 2003; 63: 3560-3566.
62. Hull M.L., Charnock-Jones D.S., Chan C.L. i wsp.: Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2889-2899.
63. Dabrosin C., Gyorffy S., Margetts P. i wsp.: Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am. J. Pathol.* 2002; 161: 909-918.
64. Kokorine I., Nisolle M., Donnez J. i wsp.: Expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) is related to the activity of human endometriotic lesions. *Fertil. Steril.* 1997; 68: 246-251.
65. Nezhat F.R., Kalir T.: Comparative immunohistochemical studies of endometriosis lesions and endometriotic cysts. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 820-824.
66. Mizumoto H., Saito T., Ashihara K. i wsp.: Expression of matrix metalloproteinases in ovarian endometriomas: immunohistochemical study and enzyme immunoassay. *Life Sci.* 2002; 71: 259-273.
67. Morin P.J.: β -catenin signaling and cancer. *Bioessays* 1999; 21: 1021-1030.
68. Scotti S., Regidor P.A., Schindler A.E. i wsp.: Reduced proliferation and cell adhesion in endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2000; 6: 610-617.
69. Witz C.A., Takahashi A., Montoya-Rodriguez I.A. i wsp.: Expression of the α 2 β 1 and α 3 β 1 integrins at the surface of mesothelial cells: a potential attachment site of endometrial cells. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 579-584.
70. Chen G.T., Tai C.T., Yeh L.S. i wsp.: Identification of the cadherin subtypes present in the human peritoneum and endometriotic lesions: potential role for P-cadherin in the development of endometriosis. *Mol. Reprod. Dev.* 2002; 62: 289-294.
71. Ueda M., Yamashita Y., Takehara M. i wsp.: Gene expression of adhesion molecules and matrix metalloproteinases in endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2002; 16: 391-402.
72. Foidart J.M., Beliard A., Donnez J.: Endometriosis and invasion. W: Brosens I., Donnez J. (red.): *The Current Status of Endometriosis Research and Management*. Parthenon Publishing, Carnforth 1993: 35-39.
73. Beliard A., Donnez J., Nisolle M., Foidart J.M.: Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 266-272.
74. Lessey B.A., Damjanovitch L., Coutifaris C. i wsp.: Integrin adhesion molecules in the human endometrium: correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 188-195.
75. Tabibzadeh S., Sun X.Z.: Cytokine expression in human endometrium through the menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 1992; 7: 1214-1221.
76. Bridges J.E., Prentice A., Roche W. i wsp.: Expression of integrin adhesion molecules in endometrium and endometriosis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994; 101: 696-700.
77. van der Linden P.J., de Goeij A.F., Dunselman G.A. i wsp.: Expression of cadherins and integrins in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 1995; 63: 1210-1216.
78. Starzinski-Powitz A., Handrow-Metzmacher H., Kotzian S.: The putative role of cell adhesion molecules in endometriosis: can we learn from tumour metastasis? *Mol. Med. Today* 1999; 5: 304-309.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200-250 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

Information for Contributors!

In order to ensure a higher MNiSW and Index Copernicus score for our journal “Current Gynecologic Oncology”, we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors’ **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Paper should be preceded by an **abstract** counting **200-250 words**. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: Aim of paper, Material and methods, Results and Conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.

Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Hemorrhagic cystitis

Геморрагический цистит

Ośrodek Przeszczepiania Szpiku Kliniki Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny.

Kierownik Ośrodka Przeszczepiania Szpiku CSK MON WIM: prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

Correspondence to: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel./faks: 22 681 65 59, 22 610 30 98,

e-mail: przepecki@wim.mil.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (HC) jest częstym powikłaniem występującym u chorych z chorobą nowotworową leczonych chemioterapią, radioterapią, jak również poddawanych procedurze auto- lub allotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Do cytostatyków, które najczęściej wywołują rozlany stan zapalny pęcherza moczowego z krwawieniem, należą leki alkilujące, m.in. cyklofosfamid i ifosfamid. Bezpośrednim czynnikiem toksycznym są ich metabolity, zwłaszcza akroleina. Około 20% chorych poddawanych radioterapii z powodu nowotworów miednicy małej doświadcza różnego stopnia powikłań ze strony pęcherza moczowego, m.in. HC. Z kolei krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wtórne do podawanych w ramach reżimu kondycjonującego cytostatyków dotyczy 1-25% chorych poddanych transplantacji. Wyróżniamy wczesne i późne HC – wczesne jest wynikiem stosowania reżimów przygotowawczych przed podaniem przeszczepu lub wcześniejszej terapii, późne ma najczęściej etiologię wirusową. Tradycyjnym sposobem zapobiegania HC jest nawodnienie chorego, stosowanie tzw. diurezy forsowanej oraz podawanie mesny, dzięki której znacząco spada częstość występowania wczesnego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Skuteczna terapia późnego HC wydaje się opierać na stosowaniu leków przeciwwirusowych. Zbyt późne rozpoznanie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego bądź zastosowanie niewłaściwego leczenia może doprowadzić do retencji moczu z następczą niewydolnością nerek, a nawet zgonem chorego. W niniejszej pracy autorzy przedstawili, opierając się na aktualny doniesieniach, wytyczne dotyczące profilaktyki, diagnostyki oraz terapii krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.

Słowa kluczowe: krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych, chemioterapia, radioterapia, niewydolność nerek

Summary

Hemorrhagic cystitis (HC) is a common complication in oncologic patients undergoing chemotherapy, radiotherapy or auto- and allotransplantation of hematopoietic stem cells. Cytostatics most prone to cause diffuse inflammation of the urinary bladder with concomitant bleeding include alkylating agents (e.g. cyclophosphamide and ifosfamide). The direct toxic agent are their metabolites, mainly acrolein. Nearly 20% of patients undergoing radiotherapy for pelvic malignancies experience bladder-associated complications, including HC. On the other hand, HC caused by cytostatics administered in the scope of conditioning protocol, affects 1-25% of patients undergoing transplantation. There are two forms of HC – early and delayed. The former is a result of preparatory protocols preceding graft injection or previous therapy and the latter has usually viral etiology. Traditional means to prevent HC include adequate hydration, implementation of the so-called forced diuresis and administration of mesna, which contributed to a significant reduction of incidence of early HC. Effective treatment of delayed HC appears to rely on timely administration of antiviral drugs. Delayed diagnosis of HC or inadequate treatment may lead to urine retention with subsequent renal failure and even death. This paper presents, based on current literature, guidelines concerning prevention, diagnosis and treatment of HC.

Key words: hemorrhagic cystitis, hematopoietic stem cell transplantation, chemotherapy, radiotherapy, renal failure

Содержание

Геморрагический цистит (НС/ГЦ) это часто наблюдаемое осложнение, возникающее у больных с опухолевой болезнью, подвергаемых лечению химиотерапией, радиотерапией, а также процедуре авто- и аллотрансплантации кроветворных стволовых клеток. К цитостатикам, чаще других вызывавшим диффузный цистит с кровотечением, принадлежат алкилирующие лекарственные средства, м.пр. циклофосфамид и ифосфамид. Непосредственные токсические факторы это их метаболиты, в частности акролеин. У около 20% больных, подвергаемых радиотерапии ввиду опухолей в области малого таза, отмечают разного типа осложнения со стороны мочевого пузыря, м.пр. ГЦ. В свою очередь геморрагический цистит, являющийся вторичным относительно принимаемых в рамках абляционного режима цитостатиков, касается 1-25% больных после трансплантации. Различаем ранний и поздний ГЦ – ранний возникает в результате применения подготовительных режимов перед пересадкой трансплантата либо ввиду применяемой до этого терапии, поздний – имеет чаще всего вирусную этиологию. Традиционный способ профилактики ГЦ это гидратация больного, применение так называемого форсированного диуреза, а также прием месны, благодаря которой значительно снизилась частота возникновения раннего геморрагического цистита. Можно предполагать, что базой для эффективной терапии позднего ГЦ является применение антивирусных ЛС. Слишком поздний диагноз ГЦ либо применение несоответствующего лечения могут привести к ретенции мочи с последующей почечной недостаточностью, или даже к летальному исходу. В настоящей работе авторы представили на основе новейших сведений, указания по профилактике, диагностике и терапии геморрагического цистита.

Ключевые слова: геморрагический цистит, трансплантация кроветворных стволовых клеток, химиотерапия, радиотерапия, почечная недостаточность

Krwotoczne zapalenie pęcherza (HC) jest to ostre i silne zapalenie pęcherza moczowego. Najczęstsze przyczyny krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego możemy podzielić na⁽¹⁾:

1. indukowane chemioterapią lub radioterapią:
 - po cytostatykach oksazofosforanowych, tj. ifosfamidzie i cyklofosfamidzie (CY),
 - po busulfanie,
 - po etopozydzie w wysokich dawkach,
 - po napromienieniu miednicy;
2. związane z procedurą przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych:
 - wpływ reżimu kondycjonującego,
 - manifestacja choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi;
3. Reaktywację zakażenia wirusami:
 - polioma BK (BKV),
 - cytomegalowirusem (CMV),
 - adenowirusem.

Aby można było postawić diagnozę krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, muszą być spełnione następujące kryteria diagnostyczne⁽²⁾:

1. krwiomocz lub krwinkomocz z obecnością objawów dyzurycznych: częstomocz i/lub dolegliwości bólowych w podbrzuszu;
2. w wywiadzie obecność czynników, które mogą wywołać krwotoczne zapalenie pęcherza;
3. wykluczenie innych przyczyn bolesnej hematurii:
 - infekcji (bakteryjnej, grzybiczej lub pasożytniczej),
 - skazy krwotocznej (małopłytkowej, osoczowej),
 - mechanicznego uszkodzenia dróg moczowych: kamicy moczowej, instrumentalizacji dróg moczowych,
 - nowotworowych nacieków w drogach moczowych.

Hemorrhagic cystitis (HC) is an acute aseptic inflammation of urinary bladder. Common causes of HC may be subdivided into⁽¹⁾:

1. chemotherapy- or radiotherapy-induced:
 - oxazophosphoric cytostatics (e.g. ifosfamide and cyclophosphamide),
 - busulfan,
 - etoposide at high doses,
 - pelvic irradiation;
2. hematopoietic stem cell transplantation:
 - conditioning regimen,
 - manifestation of graft-versus-host disease;
3. reactivation of viruses:
 - BK polyomavirus (BKV),
 - cytomegalovirus (CMV),
 - adenovirus.

In order to diagnose HC, the following criteria must be fulfilled⁽²⁾:

1. hematuria or erythrocyturia with dysuric symptoms, polyuria and/or hypogastric pain;
2. exposure to factors known to produce HC;
3. exclusion of other causes of painful hematuria:
 - infection (bacterial, fungal or parasitic),
 - coagulopathy (plasma- or platelet-dependent),
 - mechanical injury to the urinary tract (urolithiasis, instrumentation of the urinary tract),
 - infiltration of urinary tract by tumor.

Table 1 summarizes diagnostic criteria of HC.

Standard measures to prevent HV include:

- hydration (recommended volume: 3 L/m²/day);
- diuretics;
- mesna (sodium salt of 2-merkaptoethanosulfonic acid):

W tabeli 1 przedstawiono kryteria diagnostyczne krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.

W ramach profilaktyki krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego standardowo stosuje się:

- nawodnienie, rekomendowane jest około 3 l/m² płynów na dobę;
- leki moczopędne;
- mesnę (sól sodowa kwasu 2-merkaptoetanosulfonowego):
 - a) podawaną w formie dożylniej w ciągłym 12-24-godzinnym wlewie w 1 litrze soli fizjologicznej, zaczynając 4 godziny przed pierwszą dawką cyklofosfamidu, a kończąc 12-24 godziny po ostatnim podaniu cyklofosfamidu,
 - b) podawaną w formie dożylniej w bolusach co 2-3 godziny, kończąc 12-24 godziny po ostatnim podaniu cyklofosfamidu.

Działanie mesny jest dwukierunkowe. Łączy się ona z cząsteczkami akroleiny, zobojętniając je, oraz spowalnia proces przechodzenia 4-hydroksylowych pochodnych cytostatyków w akroleinę. Ostatecznym produktem działania mesny są nietoksyczne, rozpuszczalne w wodzie tiolowe pochodne cytostatyków. Po raz pierwszy zastosowano ją w ramach profilaktyki HC w 1989 roku na Uniwersytecie w Minnesocie⁽³⁾.

Ryzyko wystąpienia ostrego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego oraz możliwość wystąpienia powikłań z nim związanych i nie zawsze oczekiwane efekty jego leczenia zachęcają do stosowania uroprotekcji. Dotychczas najbardziej skuteczny wydaje się wlew mesny.

Poszukując czynników ryzyka wystąpienia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, Seber i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie wśród 1908 chorych poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (BMT) na Uniwersytecie w Minnesocie w latach 1974-1993. W ramach profilaktyki HC stosowano: dożylną nawodnienie (*intravenous hydration*, IVH), ciągłe płukanie pęcherza moczowego (*continuous bladder irrigation*, CBI) oraz wlew mesny. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego zdiagnozowano u 208 badanych chorych, w tym 92 przypadki ostrego HC (5%). Małe i umiarkowane HC wystąpiło u 3 chorych po pierwszej transplantacji i u 15 chorych po drugiej transplantacji. Średni czas rozpoznania HC od zastosowania terapii kondycjonującej wynosił 30 dni. Większość pacjentów leczono diurezą forsowaną, stosowano ciągłe płukanie pęcherza moczowego (70%), zalegające skrzepliny w cewce moczowej ewakuowano za pomocą cystoskopii oraz stosowano koagulację krwawiących miejsc nabłonka urotelialnego (38%). U innych chorych zakraplano alun glinowo-potasowy (14%), formalinę (7%), podawano dopęcherzowo prostoglandyny (7%) lub leczono systemowo, stosując Amicar, czyli kwas aminokapronowy (23%), lub estrogeny (8%).

Na przełomie dwóch dekad autorzy badania zaobserwowali spadek częstości występowania HC z 30% do 8%, natomiast ostrych przypadków HC z 15% do 4%. Częściej

a) administered as a continuous i.v. infusion in 1 L of physiologic saline, starting 4 hours prior to first dose of cyclophosphamide and finishing 12-24 h after last dose thereof,

b) administered as i.v. bolus every 2-3 hours, until 12-24 h after the last dose of cyclophosphamide.

Mechanism of action of mesna is bidirectional. It binds and neutralizes acrolein molecules and also slows down the process of transformation of 4-hydroxy derivatives of cytostatics into acrolein. The final effect of mesna are non-toxic, water-soluble thiol derivatives of cytostatics. Mesna has been first used for prevention of HC at the Minnesota University in 1989⁽³⁾.

Risk of development of acute HC and complications associated therewith, and not always desirable effects of its treatment, encourage the use of uroprotection. To date, mesna appears as the most effective.

Looking for risk factors of HC, Seber et al. performed a retrospective study encompassing 1908 patients undergoing bone marrow transplantation (BMT) at the University of Minnesota Since 1974 thru 1993. In the scope of HC prevention, the following measures have been adopted: intravenous hydration (IVH), continuous bladder irrigation (CBI) and mesna infusion. HC was diagnosed in 208 patients, including 92 cases of acute HC (5%). Mild-to-moderate HC developed in 3 patients after first transplantation and in 15 persons after the second. Mean delay between conditioning therapy and HC diagnosis was 30 days. Most patients were treated by forced diuresis, continuous bladder flushing (70%), evacuation of clots obstructing the urethra using cystoscopy and coagulation of bleeding sites within the urothelium (38%). Other patients were treated by topical application of aluminum-potassium alum (14%), formalin (7%), intracystic prostaglandins (7%) or by systemic administration of Amicar, i.e. aminocaproic acid (23%)

Krwiomocz (mikroskopowy lub makroskopowy) z objawami dyzurii, poliurii i/lub bólu podbrzusza

Hematuria (microscopic or macroscopic) with dysuria, polyuria and/or hypogastric pain

Wywiad w kierunku potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia HC

Medical history indicating exposure to potential risk factors

Wykluczenie alternatywnych przyczyn bolesnego krwiomoczu:

Absence of alternative causes of painful hematuria:

- infekcje (bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze)
- *infection (bacterial, fungal, parasitic)*
- skaza krwotoczna (małopłytkowość itp.)
- *hemorrhagic diathesis (thrombocytopenia etc.)*
- mechaniczne podrażnienie (kamica moczowa, instrumentalizacja dróg moczowych)
- *mechanical injury (urolithiasis, instrumentation of urinary tract)*
- zmiany o charakterze nowotworowym w obrębie układu moczowego
- *malignant lesions within the urinary system*

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego (HC)

Table 1. Diagnostic criteria of hemorrhagic cystitis (HC)

krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego rozpoznawano przed 1980 rokiem, czyli przed zastosowaniem w pierwotnej profilaktyce mesny. W badaniu mikrobiologicznym moczu stwierdzono obecność adenowirusa u 41 chorych (25% z ostrym HC). Powikłania związane z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego w badanej grupie chorych były następujące: obstrukcja układu moczowego (21%), ostra niewydolność nerek (21%), wymagająca dializ w połowie przypadków, wodonercze (10%) oraz zgon – 5 chorych.

Podsumowując, niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju ostrego HC w analizowanej grupie chorych były: choroba przeszczep przeciw gospodarzowi w stopniu II-IV, wykorzystanie w ramach reżimu kondycjonującego busulfanu oraz wiek pacjentów poddanych procedurze BMT. Interesującą obserwacją był fakt, że na przełomie lat spadała częstość występowania ostrego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wśród analizowanych chorych i tendencja ta nie wiązała się z częstszym użyciem w ramach uroprotekcji mesny. Autorzy badania zadają sobie również pytanie, czy HC jest manifestacją GVHD, czy leczenie immunosupresyjne związane z GVHD zwiększa ryzyko wystąpienia oportunistycznych infekcji powodujących wystąpienie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego⁽⁴⁾.

Droller i wsp. rozpoznali ostre krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego u 31 na 97 (32%) chorych leczonych cyklofosfamidem (50 mg/kg/dzień przez 4 dni) bez uroprofilaktyki i jedynie u 25 chorych na 198 (13%) pacjentów, u których była ona zastosowana⁽¹⁾.

Z kolei Hows i wsp. porównywali korzyści ze stosowanej diurezy i alkalizacji moczu w porównaniu z wdrożeniem do profilaktyki HC mesny. Mesna była podawana w dawce 20-25 mg/kg w 30-minutowym wlewie przed podaniem cyklofosfamidu oraz w 3., 6. i 9. godzinie po otrzymaniu cytostatyku. Wyniki były następujące: makroskopowa hematuria wystąpiła u 9 na 26 (35%) chorych w pierwszej grupie badanych oraz u 4 na 32 (12%) chorych, którzy otrzymali mesnę⁽¹⁾.

W retrospektywnej analizie Ost i wsp. zaobserwowali objawy HC u 5 na 22 (23%) pacjentów, u których w ramach pierwotnej profilaktyki krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego stosowano diurezę forsowaną oraz alkalizację moczu, u 13 spośród 70 (19%), którzy otrzymali małe dawki mesny (60% dawki CY), i u 6 na 33 (18%) pacjentów, którym włączono wysokie dawki mesny (150% dawki CY). W końcowych analizach podsumowano, że krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego częściej występowało w trakcie GVHD i terapii sterydowej⁽¹⁾.

Letendre i wsp. poddali analizie 97 pacjentów, którzy przed przeszczepieniem alogenicznych komórek krwiotwórczych otrzymali: cyklofosfamid (60 mg/kg przez 2 dni) oraz całkowite napromienienie ciała (1,325 Gy dwa razy dziennie przez 3 dni). W ramach profilaktyki HC podawano nawodnienie 250 ml/h soli fizjologicznej, rozpoczynając 3 godziny przed wlewem cyklofosfamidu i kontynuując po 12 godzinach od zakończenia wlewu cytostatyku,

or estrogens (8%). At the turn of the two decades, the authors noticed a reduction of HC incidence from 30% to 8% and reduction of acute HC incidence from 15% to 4%. Before 1980 i.e. prior to introduction of mesna as primary preventive measure, HC was being diagnosed more often. Microbiological studies of urine revealed the presence of adenovirus in 41 patients (25% of those with acute HC). HC-related complications encountered in this population of patients included urinary tract obstruction (21%), acute renal failure (21%) necessitating dialysis in about half of the cases, hydronephrosis (10%) and death (n=5).

To sum up, independent risk factors for the development of acute HC in the analyzed population were: graft-versus-host disease (GVHD) grade II-IV, busulfan-based conditioning regimen and age of patients undergoing BMT.

Interestingly enough, at the turn of years, the incidence of acute HC decreased and this trend was not associated with a more widespread usage of mesna in uroprotection. The authors ask whether HC is a manifestation of GVHD or rather that GVHD-related immunosuppressive treatment increases the risk of opportunistic infections causing HC⁽⁴⁾.

Droller et al. diagnosed acute HC in 31 out of 97 (32%) cyclophosphamide-treated patients at the dose of 50 mg/kg/day for 5 days) without uroprotection and in only 25 out of 198 patients (13%) who benefited from HC-preventive measures⁽¹⁾.

Haws et al. compared the benefits of forced diuresis and urine alkalization with mesna in HC-prophylaxis. Mesna was administered at a dose of 20-25 mg/kg as 30-minutes' i.v. infusion 3, 6 and 9 hours after cyclophosphamide injection. They obtained the following results: macroscopic hematuria appeared in 9 out of 26 patients (35%) in the first group and in 4 out of 32 patients (12%) in the mesna-treated group⁽¹⁾.

In a retrospective analysis, Ost et al. noticed HC symptoms in 5 out of 22 patients (23%) treated by forced diuresis and urine alkalization in the scope of primary HC prevention, in 13 out of 70 persons (19%) receiving small doses of mesna (60% of the CY dose) and in 6 out of 33 persons (18%) treated by high doses of mesna (150% of the CY dose). These authors' final conclusion was that HC developed more frequently during GVHD and steroid therapy⁽¹⁾.

Letendre et al. analyzed 97 patients undergoing alogenic hematopoietic cell transplantation, who were conditioned with cyclophosphamide (60 mg/kg for 2 days) and whole-body irradiation (1.325 Gy b.i.d. for 3 days). In the scope of HC prevention, they received hydration (physiologic saline 250 ml/h starting 3 hours prior to cyclophosphamide infusion and continued up to 12 h after end of cytostatic infusion) combined with periodic flushing of the urinary bladder. All patients developed HC and all had signs of GVHD⁽¹⁾.

Clinical significance of HC prevention is also highlighted by the study by Machaczka et al.: 105 patients undergoing

dodatkowo przepłukiwano pęcherz moczowy. U wszystkich chorych wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego i u każdego z badanych pacjentów obserwowano GVHD⁽¹⁾.

Znaczenie profilaktyki krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego podkreśla również analiza Machaczki i wsp. – 105 chorych poddano procedurze BMT, w tym 89 auto-transplantacji i 16 allotransplantacji. Chorzy, którzy mieli podawany cyklofosfamid lub ifosfamid, otrzymali profilaktykę HC w formie nawodnienia, alkalizacji moczu i wlewu mesny. Wszyscy przyjęli również empirycznie 800 mg acyklowiru. Postać ostra krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wystąpiła u 4 na 105 (3,8%) chorych. W tej grupie pacjentów w ramach reżimu przygotowawczego stosowano busulfan, ifosfamid, karboplatinę i etopozyd. W dwóch przypadkach objawy HC wystąpiły bardzo wcześnie, do 4. dnia po podaniu chemioterapii wysokodawkowej, u pozostałych dwóch chorych 30. i 35. dnia po transplantacji. Wszyscy chorzy zostali wyleczeni: z grupy pierwszej po 4 i 20 dniach, z grupy drugiej po 8 i 25 dniach⁽⁵⁾.

Wyróżniamy dwa typy HC, które różnią się czynnikiem etiologicznym i rokowaniem:

- wczesne;
- późne.

Wczesne krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego jest najczęściej wywołane radioterapią lub cytostatykami wchodzącymi w skład reżimu przygotowawczego przed transplantacją. Oksazofosforany, do których należą cyklofosfamid i ifosfamid, są powszechnie znanymi czynnikami indukującymi HC poprzez swój metabolit akroleinę, która charakteryzuje się wysoką toksycznością w stosunku do nabłonka urotelialnego pęcherza moczowego. Powstające wówczas zmiany krwotoczno-martwicze w pęcherzu moczowym spowodowane są gromadzeniem się w obrębie pęcherza toksycznych produktów metabolizmu zawierających akroleiny. W ramach profilaktyki stosuje się wtedy mesnę. Do czynników ryzyka wystąpienia wczesnego HC należą również: dawka cyklofosfamidu lub ifosfamidu, wcześniejsze napromienienie miednicy, busulfan w reżimie ablacyjnym, uprzednie stosowanie busulfanu⁽¹⁾. Ten rodzaj HC najczęściej ma umiarkowany stopień, z reguły ustępuje po standardowym leczeniu objawowym.

Patogeneza późnego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego jest nadal niejasna. Występuje ono z reguły około jednego miesiąca po transplantacji, utrzymując się od jednego tygodnia do ponad czterech miesięcy w zależności od skuteczności terapii. Do czynników ryzyka wystąpienia tego powikłania zalicza się: stosowanie busulfanu, podanie intensywnego mieloablacyjnego reżimu kondycjonującego, przeszczep alogeniczny oraz wystąpienie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). W ostatnich latach znaczącą rolę w wystąpieniu późnego HC przypisuje się również infekcjom wirusowym, tj. adenowirusowi typu 11., poliowirusowi BK (BKV) oraz cytomegalowirusowi (CMV). W przeciwieństwie do wczesnego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego późne HC

BMT procedure, including 89 auto- and 16 allotransplantations. Patients receiving cyclophosphamide or ifosfamide benefited from HC prophylaxis in the form of hydration, urine alkalization and mesna infusion. All received also acyclovir (800 mg) on an empirical basis. Acute form of HC developed in 4 out of 105 patients (3.8%). These patients received busulfan, ifosfamide, carboplatin and etoposide as preparatory regimen. In two cases HC symptoms developed ultra-early (within 4 days after administration of high-dose chemotherapy), while in another two persons this happened on days 30 and 35 after transplantation. All patients have been cured: those in the first group – after 4 and 20 days, those in the second group – after 8 and 25 days⁽⁵⁾.

There are two types of HC, differing in etiology and prognosis:

- early;
- delayed.

Early HC is most often caused by radiotherapy or cytostatics included in preparatory regimens preceding transplantation. Oxazophosphates, including cyclophosphamide and ifosfamide, are generally acknowledged factors inducing HC by their metabolite – acrolein, featuring high toxicity towards epithelial cells lining the urinary tract. Developing hemorrhagic-necrotic lesions within the urinary bladder are caused by accumulation of toxic products of metabolism, mainly acrolein. In this setting, prevention consists in administration of mesna. Risk factors for early HC include also: dose of cyclophosphamide or ifosfamide, previous pelvic irradiation, busulfan-based ablative regimen and previous busulfan use⁽¹⁾. This type of HC is usually moderate in severity and resolves after symptomatic treatment.

Pathogenesis of delayed HC is still poorly understood. It usually develops about 1 month after transplantation, lasting from 1 week to over 4 months, depending on effectiveness of treatment. Risk factors for the development of this complication include: use of busulfan, high-dose myeloablative conditioning regimen, allogenic transplant and GVHD.

Recently, viral infections, i.e. adenovirus typ 11, polyomavirus BK (BKV) and cytomegalovirus (CMV) are believed to play a significant role in the development of delayed HC. Contrariwise to early HC, delayed HC has a potential to induce severe, even life-threatening complications, resulting in longer hospital stay and increasing costs associated therewith⁽⁴⁾.

Potential risk factors for HC are presented in table 2.

Depending on clinical manifestation and independent of the causal factor, four grades of severity of HC are recognized.

As estimated, 6% of BMT patients develop HC grades II-IV⁽⁴⁾.

Table 3 summarizes current classification of HC severity grades.

Delayed HC concerns 20-30% of patients undergoing allotransplantation. The etiological factor may be reactivation

wiąże się z możliwością wystąpienia poważnych powikłań, w tym zagrażających życiu i tym samym skutkuje wydłużeniem się hospitalizacji i zwiększeniem kosztów z nią związanych⁽⁴⁾.

W tabeli 2 przedstawiono potencjalne czynniki ryzyka HC. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego w zależności od zaawansowania i niezależnie od czynnika sprawczego można podzielić na cztery stopnie ciężkości.

Szacuje się, że 6% chorych w trakcie BMT rozwija III-IV stopień zaawansowania krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego⁽⁴⁾.

Tabela 3 przedstawia klasyfikację pod względem stopnia ciężkości HC.

Późne krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego dotyczy 20-30% chorych poddanych allotransplantacji. Czynnikiem etiologicznym może być wówczas reaktywacja poliomawirusa BK (BKV), rzadziej obserwuje się infekcję adenowirusem. Następstwem reaktywacji BKV bywa uszkodzenie wątroby lub śródmiąższowe zapalenie płuc. Obecność obydwu wirusów w badaniu mikrobiologicznym moczu może być bezobjawowa. W celu detekcji wykorzystuje się wówczas test Papanicolau. Przeciwciała, które połączyły się z czynnikiem etiologicznym, są następnie obrazowane za pomocą transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM). Inny sposób wykrywania obydwu wirusów, często wykorzystywany, gdy pierwszy z wymienionych zawiedzie, stanowi łańcuchowa reakcja polimeryzacji (PCR), polegająca na powielaniu łańcuchów DNA w warunkach laboratoryjnych. Materiał genetyczny BKV jest obecny zarówno we krwi chorego, jak i w jego moczu⁽⁶⁾. Ludzki poliomawirus typu I, tzw. BKV, został wykryty w 1970 roku w moczu chorego o inicjałach B.K., u którego wykonano transplantację nerki. Skutkiem reaktywacji infekcji wirusowej u tego chorego było krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, które doprowadziło do obstrukcji cewki moczowej, wodnercza i pozanerkowej niewydolności nerek. Ten typ wirusa jest wszechobecny – ponad 80% ludzi jest narażonych na jego ekspozycję. Początkowo infekcja BKV przebiega bezobjawowo. Po pierwszym bezobjawowym okresie wirus pozostaje w formie utajonej w układzie moczowym (nerka, nabłonek urotelialny pęcherza moczowego), w tkance limfatycznej oraz w leukocytach. Jest uznawany za czynnik etiologiczny wielu chorób. Poza krwotocznym zapaleniem

of polyomavirus (BKV), rarely – adenoviral infection. A consequence of BKV reactivation may be liver damage or interstitial pneumonia. Presence of both viruses in urine may be clinically asymptomatic. Their detection requires the Papanicolau test. Antibodies which have bound with the etiological factor are then visualized using transmission electron microscopy (TEM). Another widely used way to detect both viruses when the former fails, is polymerase chain reaction (PCR), consisting in multiplication of DNA chains in laboratory setting. Genetic material of BKV is present both in the patient's blood and in urine⁽⁶⁾. Human polyomavirus type I, the so-called BKV, was first detected in 1970 in the urine of patient whose initials were B.K., who underwent kidney transplantation. As a result of reactivation of viral infection in this patient was HC, leading to obstruction of his urethra, hydronephrosis and extrarenal renal failure. This type of virus is virtually omnipresent – over 80% of people are at risk of exposure. Initially, BKV infection takes an asymptomatic clinical course. Subsequently, the virus remains in a latent form in the urinary system (kidney, urinary bladder epithelium), in the lymphatic tissue and in leukocytes. It is considered an important etiological factor in several diseases. Apart of HC, it may cause post-transplantation nephropathy or pneumonia in persons with compromised immune mechanisms, particularly those undergoing BMT. Furthermore, not to be excluded is its potential to induce malignant transformation. The exact mechanism of development of the above-mentioned BKV-related complications is still obscure. We do know, however, that reactivation of this virus in patients after allotransplantation results in a state of immune suppression. Then, the virus may pass from latent to active/symptomatic form. Furthermore, there is some evidence that it may be transferred during transplantation of hematopoietic stem cells, being present in leukocytes and in bone marrow cells of healthy donors. Correlation between HC and BKV reactivation has been first confirmed in 1976⁽⁷⁾.

HC caused by adenoviruses may also result in an increased morbidity and mortality in the peri-transplantation period. It is a particular clinical problem in patients receiving allotransplants from non-related donors, where HC takes a more acute course and is associated with many severe

Cytostatyki wchodzące w skład reżimu kondycjonującego <i>Cytostatics administered in the scope of conditioning protocol</i>	Reaktywacja/infekcja wirusowa <i>Viral reactivation/infection</i>
Oksazofosforany (cyklofosfamid, ifosfamid) <i>Oxazophosphates (cyclophosphamide, ifosfamide)</i>	Polioma BK wirus <i>BK polyoma virus</i>
Busulfan <i>Busulfan</i>	Cytomegalowirus <i>Cytomegalovirus</i>
Etopozyd <i>Etoposide</i>	Adenowirus <i>Adenovirus</i>
Radioterapia na obszar miednicy <i>Irradiation of pelvic area</i>	Manifestacja choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi <i>Manifestation of graft vs. host disease</i>

Tabela 2. Najczęstsze czynniki ryzyka wystąpienia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego
Table 2. Main risk factors for hemorrhagic cystitis

pęcherza moczowego może spowodować powikłanie pod postacią nefropatii poprzyszczepowej, zapalenia płuc u osób z upośledzoną odpornością, zwłaszcza w trakcie procedury BMT, ponadto nie jest wykluczone, że indukuje proces transformacji nowotworowej. Mechanizm prowadzący do rozwoju wymienionych powikłań przez BKV wciąż nie jest znany. Wiadomo, że reaktywację tego wirusa u chorych po alotransplantacji powoduje stan immunosupresji. Wówczas wirus ten z formy utajonej przechodzi w fazę objawową. Dodatkowo istnieją dowody, że może być przeniesiony w trakcie transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, gdyż jest obecny w leukocytach oraz w komórkach szpiku kostnego zdrowych dawców. Po raz pierwszy związek pomiędzy HC a reaktywacją BKV potwierdzono w 1976 roku⁽⁷⁾.

Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez adenowirusy bywa również przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności w okresie okołotransplantacyjnym. Jest problemem zwłaszcza u chorych otrzymujących aloprzeszczep od niespokrewnionych dawców, przebieg HC jest wówczas ostrzejszy i wiąże się z licznymi powikłaniami narządowymi, np. zapaleniem płuc, infekcją nerek i wiremią mogącą skutkować zgonem chorego⁽⁸⁾. Opierając się na aktualnych doniesieniach, można przyjąć, że krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego może być spowodowane przez kilka serotypów adenowirusa. Tłumaczy to różną odpowiedź na stosowaną w leczeniu widarabinę. Takashi i wsp. opisali przypadek 29-letniego chorego na ostrą białaczkę szpikową poddanego alotransplantacji w drugiej całkowitej remisji choroby nowotworowej. W tym przypadku objawy HC wystąpiły przed podaniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Czynnikiem etiologicznym tego powikłania była potwierdzona badaniami mikrobiologicznymi infekcja adenowirusowa. W następstwie HC doszło do wystąpienia wodonercza, niewydolności nerek i adenowiremii w 34. dobie po transplantacji. W leczeniu stosowano diurezę forsowaną, konieczne były również hemodializy, podawano gammaglobuliny oraz włączono do leczenia widarabinę. Jak się okazało, bezskutecznie – chory zmarł w 67. dobie z powodu krwawienia dopęcherzykowego płuc. W badaniu autopsyjnym stwierdzono obecność zmian o charakterze zapalnym w pęcherzu moczowym, natomiast w płucach, nerkach potwierdzono dużą ilość kopii DNA adenowirusa. Wykorzystując łańcuchową reakcję polimeryzacji (PCR), rozpoznano serotyp 14. adenowirusa, który uznano za czynnik etiologiczny zapalenia pęcherza moczowego. Jednak w nerkach, płucach i w surowicy wykryto serotyp 35. adenowirusa, który mógł być odpowiedzialny za powikłania narządowe infekcji, w tym sepsę⁽⁹⁾. Chen i wsp. opisali przypadek pacjenta z objawami ostrego krwotoczego zapalenia pęcherza moczowego po procedurze BMT, u którego wykryto obecność poliowirusa i adenowirusa. Był to 47-letni chory z ostrą białaczką szpikową w drugiej całkowitej remisji. W ramach reżimu kondycjonującego otrzymał busulfan (1,6 mg/kg przez 4 dni), cyklofosfamid (25 mg/kg przez 2 dni) oraz całkowite

Stopień <i>Grade</i>	Ciężkość <i>Severity</i>
I	Mikroskopowy krwinkomocz <i>Microscopic erythrocyturia</i>
II	Makroskopowy krwimocz <i>Macroscopic (gross) hematuria</i>
III	II + obecność skrzepów <i>II + clots in the urine</i>
IV	III + niewydolność nerek spowodowana niedrożnością dróg moczowych <i>III + renal failure caused by occlusion of urinary tract</i>

Tabela 3. Klasyfikacja krwotoczego zapalenia pęcherza moczowego według stopnia ciężkości

Table 3. Classification of hemorrhagic cystitis depending on clinical severity

complications, e.g. pneumonia, kidney infection and viremia, which eventually may prove fatal⁽⁸⁾. Based on current literature we may assume that HC may be caused by several serotypes of adenovirus. This may explain differences in therapeutic response to vidarabine treatment. Takashi et al., described a case of a 29 years old male with acute myeloblastic leukemia, undergoing allotransplantation in his second complete remission. HC symptoms developed after administration of hematopoietic stem cells. The direct etiological factor for this complication was adenoviral infection confirmed by microbiological studies. As a sequel of HC, He developed hydronephrosis, renal failure and adenoviremia on the 34th post-transplantation day. He was treated by forced diuresis, hemodialyses, gammaglobulins and vidarabin, as it turned out – to no effect. The patient died on the 67th day among signs of intra-alveolar pulmonary hemorrhage. Post-mortem exam revealed inflammatory lesions in his urinary bladder as well as large quantities of copies of adenoviral DNA in his lungs and kidneys. Polymerase chain reaction revealed the serotype 14th of adenovirus, which was considered as the prime etiological factor of cystitis. Nevertheless, kidneys, lungs and blood plasma contained adenoviral serotype 35, which might have been responsible for systemic complications, including sepsis⁽⁹⁾.

Chen et al. reported on a patient with signs of acute HC after BMT procedure, with confirmed presence of polyomavirus and adenovirus. This was a 47 years old male with acute myeloblastic leukemia during second complete remission. In the scope of conditioning regimen, he received busulfan (1.6 mg/kg for 4 days), cyclophosphamide (25 mg/kg for 2 days) and whole-body irradiation (2 Gy b.i.d. for 3 days). GVHD prevention included methotrexate and cyclosporine A. On the 52nd post-transplantation day, the patient developed hematuria and acute dysuric symptoms. Intense hydration and empirical doxycycline were applied. Bacterial infection was ruled out by multiple urine cultures. Reactivation of CMV was negative, while microbiological tests confirmed the presence of adenovirus and BKV in

napromienienie ciała (2 Gy 2 razy dziennie przez 3 dni). Profilaktyka GVHD obejmowała metotreksat i cyklosporynę A. Pięćdziesiątego drugiego dnia po transplantacji zaobserwowano obecność krwiomoczu, wystąpiły również ostre objawy dyzuryczne. Włączono intensywne nawodnienie, empirycznie doksycyklinę. Infekcję bakteryjną wykluczono poprzez wielokrotne posiewy moczu. Reaktywacja CMV była negatywna, natomiast badaniami mikrobiologicznymi potwierdzono obecność w moczu adenowirusa i BKV. Rozpoczęto terapię gancyklowirem w dawce 5 mg/kg dwa razy dziennie. Po 10-dniowej terapii nie wykryto adenowirusa w moczu, natomiast BKV był nadal dodatni. Objawy krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego zmniejszyły się po 3 dniach leczenia gancyklowirem i ustąpiły całkowicie po 2 tygodniach. W opisanym przypadku czynnikiem etiologicznym HC był adenowirus⁽¹⁰⁾.

Najwięcej doniesień dotyczących ukierunkowanego leczenia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego o etiologii wirusowej dotyczy rybawiryny. Jest to syntetyczny analog nukleozydu o potwierdzonym w badaniach *in vitro* działaniu przeciw niektórym wirusom RNA i DNA. Zazwyczaj wykorzystywana w leczeniu HC o etiologii wirusowej jest dożylna forma rybawiryny. W formie doustnej stosuje się ją do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C, dotychczas nie jest znana jej rola w leczeniu HC.

Badacze z Japonii opisali przypadek 41-letniego chorego na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u którego zastosowano skuteczne leczenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego doustną postacią rybawiryny. W ramach reżimu przygotowawczego podano choremu melfalan (180 mg/kg) oraz zastosowano radioterapię na całe ciało (10 Gy). W ramach profilaktyki GVHD stosowano cyklosporynę A oraz metotreksat. Po 2 tygodniach od alotransplantacji rozpoznano GVHD, którą skutecznie leczono prednizolonem w dawce 1 mg/kg. W 50. dobie po transplantacji wystąpił nagły ból podbrzusza, krwiomocz, któremu towarzyszyła wysoka gorączka. Badania wirusologiczne potwierdziły obecność adenowirusa w moczu chorego. Wyizolowano serotyp 11. adenowirusa. Poza standardowym leczeniem HC rozpoczęto w 55. dobie terapię dożylną rybawiryną. Po 4 tygodniach od rozpoznania stan ogólny chorego nadal się pogarszał, a wirus był obecny w moczu. W 94. dobie zdecydowano o rozpoczęciu terapii doustną rybawiryną. Początkowo podawano lek w dawce 16 mg/kg co 6 godzin przez 4 dni, następnie zredukowano leczenie do 8 mg/kg co 6 godzin przez 3 dni. Po 3 dniach od rozpoczęcia leczenia doustną rybawiryną gorączka ustąpiła, nasilenie krwiomoczu było mniejsze. Objawy związane z HC ustąpiły całkowicie po 14 dniach leczenia. Nadal obserwowano obecność wirusa w moczu, ale w mniejszej ilości (z 8×10^6 kopii DNA/ μ l do 1×10^5 kopii DNA/ μ l). W 144. dobie stan ogólny chorego ponownie się pogorszył, pojawiły się wysoka gorączka i krwiomocz, zwiększyła się ilość kopii DNA adenowirusa w moczu. Po raz kolejny rozpoczęto leczenie rybawiryną w formie doustnej, tym razem w dawce 20 mg/kg co 6 godzin przez 5 dni, następnie

urine. Gancyclovir was started at a dose of 5 mg/kg b.i.d. After 10 days, adenovirus was no longer detectable in urine, while BKV was still present. Signs of HC improved after 3 days of gancyclovir treatment and resolved completely after 2 weeks. In the reported case, the etiologic factor for HC was adenovirus⁽¹⁰⁾.

Most reports concerning targeted treatment of HC of viral etiology deal with ribavirin – a synthetic nucleoside analog showing an *in vitro* confirmed activity against some RNA and DNA viruses. Intravenous preparation of ribavirin is most often used in the treatment of HC of viral etiology. Its oral form is used in the treatment of viral hepatitis C, while its role in the treatment of HC has not been determined to date.

Japanese investigators report on a case of a 41 years old male with acute lymphoblastic leukemia, effectively treated for HC by oral form of ribavirin. As preparatory regimen, he received melphalan (180 mg/kg) and whole-body irradiation (10 Gy). To prevent GVHD, cyclosporine A and methotrexate were used. After 2 weeks since allotransplantation, the patient was diagnosed with GVHD, effectively treated using prednisolone at a dose 1 mg/kg. On the 50th post-transplantation day, the patient reported an acute hypogastric pain and hematuria associated with high fever. Virological tests confirmed the presence of adenovirus in the patient's urine and serotype 11 was identified. Apart of standard HC treatment, on the 55th day intravenous ribavirin was started. After 4 weeks since diagnosis, the patient's condition deteriorated continuously and virus was still present in the urine. On the 94th day, oral ribavirin was introduced, initially at a dose of 16 mg/kg q.i.d. for 4 days, then 8 mg/kg q.i.d. for 3 days. After 3 days of oral ribavirin therapy, the patient was afebrile and his hematuria was much less severe. HC-associated symptoms resolved completely after 14 days of treatment. However, virus was still present in the urine but in a much lower concentrations (reduction from 8×10^6 DNA copies/ μ l to 1×10^5 DNA copies/ μ l). On the 144th day the patient's condition deteriorated again, with recurrence of high fever, hematuria and increased level of viral DNA copies in urine. Oral ribavirin was resume, this time at a dose of 20 mg/kg q.i.d. for 5 day, then 10 mg/kg q.i.d. for 4 days. After 7 days of the second course of treatment, HC-related ailments resolved, while there appeared adverse effects associated with elevated ribavirin dose, grade 3 neutropenia, grade 2 anemia and grade 3 thrombocytopenia (acc. to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Adenovirus was still present in the urine (about 1×10^4 DNA copies/ μ l) 2 weeks after end of the second course of treatment, but HC symptoms did not recur.

Vianelli et al. reported on a case of 48 years old male with acute myeloblastic leukemia in complete remission, undergoing the procedure of allotransplantation. In the scope of conditioning regimen, he received busulfan (4 mg/kg for 4 days) and cyclophosphamide (50 mg/kg for 5-8 days). Prevention of acrolein-induced HC included hydration and

dawkę leku zredukowano do 10 mg/kg co 6 godzin przez 4 dni. Po 7 dniach leczenia drugiego rzutu dolegliwości związane z HC ustąpiły, obserwowano zaś objawy niepożądane związane z eskalacją dawki rybawiryny, neutropenię w stopniu 3., niedokrwistość w stopniu 2. i małopłytkowość w stopniu 3., wg National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Adenowirus pozostawał obecny w moczu (około 1×10^4 kopii DNA/ μ l) przez 2 tygodnie po zakończeniu terapii drugiego rzutu, jednak nie obserwowano nawrotu objawów krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego⁽⁸⁾.

Vianelli i wsp. opisali przypadek 48-letniego chorego z ostrą białaczką szpikową, będącego w całkowitej remisji, poddanego procedurze alotransplantacji. W ramach reżimu kondycjonującego zastosowano u pacjenta busulfan (4 mg/kg przez 4 dni) oraz cyklofosfamid (50 mg/kg przez 5-8 dni). Profilaktyka krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego indukowanego przez akroleinę obejmowała nawodnienie chorego oraz ciągły wlew mesny. W celu zapobieżenia chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi podawano cyklosporynę oraz metotreksat. W 60. dobie po alotransplantacji pojawiła się u pacjenta biegunka będąca, po wykluczeniu czynników infekcyjnych, objawem GVHD. Dodatkowo wykryto reaktywację cytomegalowirusa. W leczeniu zastosowano wysokie dawki glikokortykosteroidów oraz gancyclovir w dawce 5 mg/kg dwa razy dziennie oraz wdrożono żywienie pozajelitowe, uzyskując ustąpienie biegunki i poprawę stanu ogólnego chorego. Jednak w 66. dobie u pacjenta wystąpił krwiomocz bez gorączki. Włączono dożylną antybiotykoterapię, stosowano płukanie pęcherza moczowego oraz podawano dopęcherzowe wlewki z prostaglandyny E1 (500 μ g raz dziennie przez 7 dni). Nie uzyskano poprawy, krwiomocz się nasilił, powodując wtórną niedokrwistość (Hgb – 4 g%). Badanie mikrobiologiczne moczu z wykorzystaniem TEM w kierunku: bakterii, grzybów i wirusów (w tym BKV i adenowirusa) było negatywne. Stan ogólny chorego stopniowo się pogarszał. W kolejnych dniach pojawił się ostry, kolkowy ból brzucha. W badaniu USG obserwowano obstrukcję układu moczowego z obustronnym wodonerczem, w badaniach laboratoryjnych – narastające parametry nerkowe, świadczące o rozwijającej się ostrej pozanerkowej niewydolności nerek. Wykonano cystoskopię, oczyszczając cewkę moczową ze skrzepów oraz stwierdzając makroskopowo cechy martwiczego zapalenia nabłonka urotelialnego. Wykonano biopsję zmienionego nabłonka, w badaniu mikroskopowym pobranego materiału nie stwierdzono obecności CMV oraz poliowirusa. Podjęto decyzję o dalszym poszukiwaniu, przy pomocy PCR, czynnika etiologicznego HC. Łańcuchowa reakcja polimeryzacji potwierdziła obecność BKV DNA, natomiast test na DNA adenowirusa był negatywny. W 174. dobie po alotransplantacji włączono leczenie przyczynowe, widarabinę w dawce 10 mg/kg w 12-godzinym wlewie przez 5 dni. Leczenie było dobrze tolerowane przez chorego. Objawy krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego zmniejszyły się po tygodniu od rozpoczęcia

continuous infusion of mesna. Cyclosporine and methotrexate was administered in order to prevent GVHD. On the 60th post-allotransplantation day, the patient developed diarrhea, which, upon exclusion of potential infectious causes, proved a manifestation of GVHD. Additionally, reactivation of cytomegalovirus has been detected. The patient received high doses of steroids and ganciclovir at a dose of 5 mg/kg b.i.d. as well as parenteral nutrition, obtaining resolution of diarrhea and improvement of his general condition. However, on the day 66th the patient developed afebrile hematuria. Intravenous antibiotics, bladder perfusion and intracystic infusion of prostaglandin E1 (500 μ g q.d. for 7 days) were used. Unfortunately, no improvement has been obtained and hematuria exacerbated, resulting in secondary anemia (hemoglobin level: 4 g%). Microbiological tests of urine using TEM for bacteria, fungi and viruses (including BKV and adenovirus) were negative. The patient's general condition steadily deteriorated. On subsequent days, he reported acute colicky abdominal pain. Sonography revealed obstruction of urinary tract with bilateral hydronephrosis; lab tests confirmed elevation of renal parameters attesting to the development of acute extrarenal kidney failure. Cystoscopy was performed, which enabled removal of clots obstructing the urethra and visualisation of macroscopic features of necrotic inflammation of the urothelium. Biopsy of altered urothelium did not reveal the presence of CMV nor polyomavirus on microscopic study. Further search for possible etiological factor using PCR was undertaken. This confirmed the presence of BKV DNA, while the test for adenoviral DNA proved negative. On the 174th day post-allotransplantation, cause-oriented treatment (vidarabine) was instituted (10 mg/kg as 12-hours' infusion for 5 days). The treatment was well tolerated. Signs of HC were less pronounced after one week of the treatment. Unfortunately, after the next 3 days, the patient's condition deteriorated. Vidarabine treatment was repeated (this time 2 full cycles have been administered), obtaining gradual normalization of the patient's general condition and resolution of hematuria. However, in spite of treatment instituted, PCR for BKV DNA was still positive. On the 218th post-transplantation day, the patient suffered a violent deterioration of his condition with high fever. Chest X-ray revealed interstitial pneumonia. The patient died on the 225th day due to circulatory and respiratory failure.

Vidarabine blocks the synthesis of viral DNA and undergoes phosphorylation by cellular enzymes. It acts upon Herpes virus, Epstein-Barr virus, small-pox virus and hepatitis B virus. In the setting of HC, vidarabine inhibits replication of the virus, enabling repair of damaged urothelium and, by the same token, to resolution of HC symptoms. However, vidarabine-based treatment not always results in total elimination of BKV from the host organism, which is confirmed by the described case. Furthermore, time interval between appearance of HC signs and implementation of targeted treatment is paramount for the ultimate out-

terapii. Niestety, po 3 tygodniach stan pacjenta pogorszył się. Powtórzono leczenie widarabiną (tym razem podano 2 cykle), uzyskując stopniową normalizację stanu ogólnego oraz ustąpienie krwiomoczu. Jednak pomimo zastosowanej terapii test PCR na obecność DNA BKV był nadal pozytywny. W 218. dobie po przeszczepie nastąpiło po raz kolejny gwałtowne pogorszenie stanu chorego, pojawiła się wysoka gorączka. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej uwidoczniło cechy śródmiąższowego zapalenia płuc. Chory zmarł w 225. dobie z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Widarabina jest inhibitorem syntezy DNA wirusa, ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe. Działa na wirusa opryszczki, wirusa Epsteina-Barr, ospy wietrznej oraz na wirusa zapalenia wątroby typu B. W krwotocznym zapaleniu pęcherza moczowego, hamując replikację wirusa, doprowadza do naprawy uszkodzonego nabłonka urotelialnego i tym samym do ustąpienia objawów HC. Z kolei leczenie za pomocą widarabiny nie zawsze skutkuje całkowitą eliminacją BKV z organizmu, co potwierdza opisany przypadek chorego. Dodatkowo czas od wystąpienia objawów HC do zastosowania celowanego leczenia odgrywa znaczącą rolę w końcowych jego wynikach. Poza tym nie bez znaczenia jest stan immunologiczny ustroju w czasie objawowego HC. Dlatego w celu skrócenia czasu diagnozy i włączenia właściwego leczenia warto na pierwszym etapie poszukiwania przyczyny HC zastosować technikę PCR⁽⁶⁾. Korzyści z zastosowania widarabiny w leczeniu krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego o etiologii wirusowej przedstawili również Kawakami i wsp. U 6 na 16 chorych, którzy zostali poddani procedurze przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych w latach 1994/1995, zdiagnozowano krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego o etiologii wirusowej. Czterech chorych było leczonych z powodu przewlekłej białaczki szpikowej (CML), 1 z powodu zespołu mielodysplastycznego i 1 z powodu ostrej białaczki szpikowej. Wszyscy chorzy otrzymali przed alograftacją cyklofosfamid (120 mg/kg) oraz wykonywano u nich całkowite napromienienie ciała (12 Gy). Dodatkowo choremu z CML w ramach reżimu przygotowawczego podano MCNU (150 mg) i poddano go radioterapii na obszar śledziony (8 Gy). Jako profilaktykę HC w trakcie wlewu CY stosowano mesnę, diurezę forsowaną oraz alkalizację moczu. W ramach profilaktyki GVHD podawano CsA oraz metotreksat u 6 chorych. Między 7. a 10. dobą po transplantacji w grupie badanej wystąpiły objawy HC. Czynnikiem etiologicznym u 2 chorych był adenowirus, u 1 pacjenta spowodował on wystąpienie zapalenia pęcherza moczowego bez objawów krwiomoczu. U 1 chorego również z objawami zapalenia pęcherza moczowego bez krwiomoczu stwierdzono obecność poliowirusa. Ten typ wirusa był obecny także u 2 pacjentów poddanych alograftacji, u których nie wystąpiło powikłanie pod postacią krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Do leczenia włączono widarabinę (10 mg/kg/dzień dożylnie) przez 5 dni, uzyskując po pierwszym cyklu leczenia

come. Also, not without bearing is the immune condition of host organism during development of symptomatic HC. Therefore, in order to shorten the time between diagnosis and implementation of appropriate treatment, use of the PCR technique already at the initial phase of investigation for HC etiology is well worth trying⁽⁶⁾.

Advantages of using vidarabin in the treatment of HC of viral etiology were presented also by Kawakami et al. Six out of 16 patients subjected to transplantation of allogenic hematopoietic cells in the years 1994/1995 were diagnosed with HC of viral etiology. Thereof, 4 patients have been treated for chronic myeloblastic leukemia (CML), 1 – for myelodysplastic syndrome and 1 – for acute myeloblastic leukemia. Prior to allotransplantation, all patients received cyclophosphamide (120 mg/kg) and whole-body irradiation (12 Gy). Additionally, a patient with CML received MCNU (150 mg) and radiation boost to the spleen area (8 Gy) as preparatory regimen. As HC prophylactic measures during infusion of cytostatics, the patients received mesna, forced diuresis and alkalization of urine. GVHD prophylaxis included CsA and methotrexate in 6 patients. HC symptoms developed in the study group between days 7 and 10 post-transplantation. Adenovirus was the etiological factor in 2 cases, thereof in 1 patient causing cystitis without hematuria. In another patient presenting signs of cystitis without hematuria, polyomavirus has been detected. This type of virus was also present in 2 patients undergoing allotransplantation who did not develop any complication of the HC type. Treatment consisted in vidarabin (10 mg/kg/day i.v. for 5 days) providing resolution of HC symptoms already after the first cycle. Except for 1 patient with acute HC, virological studies in all others did not reveal the presence of viruses after completed treatment⁽¹¹⁾. Miyamura et al. reported on the effects of ribavirin treatment of 9 patients with HC of adenoviral etiology resistant to conventional therapeutic techniques. Two patients underwent transplantation during chronic phase of CML and during first remission of AML, while the other 7 remained at varying phases of treatment of their neoplastic disease. Ribavirin treatment was implemented in patients, fulfilling 2 out of 3 following criteria:

1. acute HC, necessitating blood transfusion and analgesia;
2. HC symptoms persisting over 4 weeks;
3. suspected adenoviral infection of location other than urinary system.

Ribavirin was administered as 15-minutes' infusion at a dose of 16 mg/kg q.i.d. for 4 days, then the dose was reduced to 8 mg/kg t.i.d. for 3 days. In children, ribavirin was administered at a dose of 15 mg/kg/day for 10 days. Complete therapeutic response was obtained in 3 patients, and partial response – in the remaining 5, as symptoms associated with HC recurred after discontinuation of ribavirin infusions. Treatment ended by death due to adenoviral nephritis in 2 patients, viral encephalopathy in 1, interstitial pneumonia – in 1 and bacterial pneumonia – in 1.

ustąpienie objawów HC. Poza 1 chorym z ostrym HC u pozostałych wyniki badań wirusologicznych nie potwierdziły obecności wirusów po zakończeniu terapii⁽¹¹⁾.

Miyamura i wsp. opisywali z kolei efekty leczenia rybawiryną u 9 chorych z HC o etiologii adenowirusowej opornym na konwencjonalne metody leczenia. Dwoóm chorych poddano transplantacji w fazie przewlekłej CML i w pierwszej remisji AML, pozostałych 7 pozostawiało na dalszych etapach leczenia choroby nowotworowej. Leczenie rybawiryną rozpoczęto u pacjentów, którzy spełniali 2 spośród 3 poniższych kryteriów:

1. ostry HC wymagający transfuzji krwi i analgezji;
2. objawy HC obecne powyżej 4 tygodni;
3. podejrzenie infekcji adenowirusem o innej lokalizacji niż układ moczowy.

Rybawirynę podawano w 15-minutowym wlewie w dawce 16 mg/kg co 6 godzin przez 4 dni, następnie dawkę redukowano do 8 mg/kg co 8 godzin przez 3 dni. U dzieci rybawiryna była stosowana w dawce 15 mg/kg dziennie przez 10 dni.

Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 3 chorych, pozostałych 5 prezentowało częściową odpowiedź, gdyż objawy związane z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego nawróciły po zaprzestaniu wlewów rybawiryny. Leczenie zakończyło się zgonem z powodu adenowirusowego zapalenia nerek u 2 chorych, encefalopatii wirusowej u 1, śródmiąższowego zapalenia płuc u 1 i bakteryjnego zapalenia płuc u 1 chorego. Ostatni pacjent z analizowanej grupy zmarł w trakcie leczenia HC z powodu progresji choroby nowotworowej.

Obserwowanym powikłaniem związanym z dożylną terapią rybawiryną była pancytopenia, stwierdzana zwykle w trakcie drugiego kursu leczenia stosowanego z powodu nawrotu HC. U 1 chorego w 14. dniu leczenia wystąpiła niedokrwistość hemolityczna.

Podsumowując, 3 chorych skutecznie wyleczono z HC, natomiast pozostałych 6 zmarło z powodu powikłań związanych z HC.

Objawy pancytopenii związane z terapią rybawiryną były odwracalne, ustąpiły po przerwaniu leczenia. Rybawiryna wydaje się bezpiecznym lekiem, nie obserwowano innych działań niepożądanych w kolejnych doniesieniach o skutkach leczenia HC tym terapeutycznym⁽¹²⁾.

Przeciwwskazaniami do zastosowania rybawiryny są: nadwrażliwość na ten lek lub substancje pomocnicze preparatu, ciąża i okres karmienia piersią, rozpoznana uprzednio ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie, ciężka niewydolność lub niewyrównana marskość wątroby oraz hemoglobinopatie (talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa)⁽¹²⁾.

Wydaje się, że zarówno rybawiryna, jak i widarabina mogą odegrać znaczącą rolę w leczeniu HC u chorych poddanych transplantacji. Potrzeba jednak dalszych badań, które ugruntują pozycję obydwu terapeutyków w leczeniu tego powikłania.

The last patient of this group died during HC treatment because of progression of underlying malignancy.

One of complications associated with intravenous administration of ribavirin was pancytopenia, usually noticed during the second course of treatment administered because of HC recurrence. One patient developed hemolytic anemia on the 14th day of treatment.

To sum up, 3 patients have been successfully treated of their HC, while the remaining 6 died for HC-associated complications.

Ribavirin treatment-related signs of pancytopenia were reversible and resolved upon discontinuation of treatment. Ribavirin appears as a safe agent. No other adverse effects have been reported in subsequent papers discussing outcomes of HC treatment using this drug⁽¹²⁾.

Contraindications for application of ribavirin include: hypersensitivity to the active substance or other components of the medication, pregnancy and lactation, coexisting severe heart disease, e.g. unstable or poorly controlled heart disease within 6 months prior to start of treatment, severe liver failure or non-controlled liver cirrhosis and hemoglobinopathies (thalassemia, sickle-cell anemia)⁽¹²⁾.

It would appear that both ribavirin and vidarabine may play a significant role in the treatment of HC in patients undergoing transplantation. Further studies are needed, which might better define the role of both agents in the management of this complication.

The outcomes of treatment of HC are still far from satisfactory, therefore novel ways to treat effectively this complication are sought for. Noteworthy are recent reports on the use of hyperbaric oxygen therapy (HBO) in the treatment of HC. To date, this technique proved beneficial in radiation-induced cystitis (over 80 cases of effectively treated cystitis of this etiology have been described).

Hughes et al. presented a case of a 41 years old male with multiple myeloma and HC complicating allotransplantation, successfully treated by hyperbaric oxygen. On the 5th day post-transplantation using high dose melphalan (140 mg/m²) and busulfan (16 mg/kg), he developed dysuric ailments, hematuria and high fever. Antibiotic therapy and forced diuresis were started. In spite of this treatment, his ailments exacerbated. On the 13rd day, PCR detected adenoviral and BKV DNA. After an ineffective 7-days' treatment with 1% aluminium-potassium alum, an attempt was made with intracystic infusions of prostaglandin PGF₂α (200 μg in 50 ml physiologic saline administered as a 1-hour infusion every 4 hours for 5 days). On the 24th day post-transplantation, cystoscopy was performed, visualizing a bleeding ulcer within urinary bladder urothelium. Then, a 10-days' ribavirin therapy was decided on (at a dose of 9 mg/kg in 8-hourly infusions). After treatment, fever subsided, while hematuria was still present. Cystoscopy was repeated and the ulcer was coagulated by diathermy and silver nitrate was applied onto the injured epithelium. In view of unsatisfactory effects of past treatment, authors decided to refer the patient to a hyperbaric therapy center

Efekty leczenia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego są nadal niezadowolające, dlatego poszukuje się nowych sposobów skutecznej terapii tego powikłania. Niedawno zwrócono uwagę na doniesienia dotyczące leczenia HC wysokimi stężeniami tlenu (*hyperbaric oxygen therapy*, HBO). Jest to leczenie, które odnosiło dotychczas korzyści w poradiacyjnym zapaleniu pęcherza moczowego (opisano ponad 80 przypadków skutecznie wyleczonego o tej etiologii zapalenia pęcherza moczowego).

Hughes i wsp. przedstawili przypadek 41-letniego chorego, u którego wystąpiło powikłanie po alotransplantacji pod postacią krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego – zostało ono skutecznie wyleczone za pomocą hiperbarycznego tlenu. W 5. dobie po alotransplantacji z zastosowaniem wysokich dawek melfalanu (140 mg/m²) oraz busulfanu (16 mg/kg) u chorego ze szpiczakiem mnogim pojawiły się dolegliwości dyzuryczne, krwimocz oraz wysokie stany gorączkowe. Włączono antybiotykoterapię, stosowano diurezę forsowaną. Pomimo wdrożonego leczenia dolegliwości nadal się nasilały. W 13. dobie przy pomocy metody PCR wykryto obecność DNA adenowirusa i BKV. Po bezskutecznej 7-dniowej terapii 1% ałunem glinowo-potasowym rozpoczęto próbę leczenia dopęcherzowymi wlewkami z prostaglandyny PGF₂ α (200 μ g w 50 ml soli fizjologicznej podawanej w 1-godzinny wlew co 4 godziny przez 5 dni). W 24. dobie po alotransplantacji wykonano cystoskopię, przy pomocy której zobrazowano obecność krwawiącego owrzodzenia w obrębie nabłonka urotelialnego pęcherza moczowego. Zdecydowano wówczas o włączeniu 10-dniowej terapii rybawiryną (w dawce 9 mg/kg w 8-godzinnych wlewach). Po zastosowanym leczeniu gorączka ustąpiła, natomiast krwimocz nadal był obecny. Ponownie wykonano cystoskopię, poddając miejsce owrzodzenia diatermii, następnie zaaplikowano w miejscu uszkodzonego nabłonka azotan srebra. Z uwagi na niezadowolające efekty stosowanej terapii zdecydowano przenieść chorego do centrum hiperbarycznego w celu rozpoczęcia próby leczenia stężonym tlenem w komorze hiperbarycznej. Zaplanowano 40 cykli terapii. Leczenie rozpoczęto w 46. dobie po przeszczepie. Tolerancja terapii hiperbarycznej była bardzo dobra. W 70. dobie ustąpiły ostatecznie objawy dyzuryczne oraz krwimocz, co potwierdzono w badaniu mikroskopowym moczu. Prawdopodobny mechanizm działania terapeutycznego wysokich stężeń tlenu wynika z intensyfikacji gradientu różnicy w stężeniu tlenu pomiędzy uszkodzonym hipoksemicznym nabłonkiem urotelialnym a prawidłową tkanką pęcherza moczowego. Ta różnica parcjalnych ciśnień stymuluje makrofagi do inwazji uszkodzonej tkanki i produkcji czynników angiogennych i innych czynników wzrostu. W następstwie dochodzi do pobudzenia procesu angiogenezy i naprawy uszkodzonego nabłonka urotelialnego. Również Yazawa i wsp. oraz Shameem i wsp. opublikowali przypadki 2 chorych z HC po alotransplantacji leczonych skutecznie hiperbarycznym tlenem⁽¹³⁾. Ostatnie doniesienia dowodzą, że korzystne efekty można uzyskać, stosując wysokie

in order to try concentrated oxygen in a hyperbaric chamber. Forty sessions were planned and the treatment started on the 46th day post-transplantation. Tolerance of the therapy was very good. On the 70th day dysuric symptoms and hematuria resolved completely, which was also confirmed by microscopic urine study. The probable mechanism of therapeutic action of high concentrations of oxygen stems from intensification of gradient of difference in oxygen concentration between damaged hypoxic urothelium and normal bladder tissue. This difference between partial pressures stimulates macrophages to invade injured tissue and to produce angiogenic factors and other growth factors. This results in activation of the angiogenic process and repair of damaged urothelium. Also Yazawa et al. and Shameem et al. published two case reports of patients with HC after allotransplantation, effectively treated with hyperbaric oxygen⁽¹³⁾. Recent publications indicate that beneficial effects may be obtained using high concentrations of oxygen in patients with drug-induced HC. Hattori et al. presented the outcome of treating HC by high partial pressure oxygen in 2 children. The first one, an 8 years old boy with acute lymphoblastic leukemia undergoing allotransplantation during his third remission. He received high doses of busulphan (4 mg/kg/day for 4 days), cyclophosphamide (60 mg/kg/day for 2 days) and etoposide (60 mg/kg/day for 1 day). Cyclosporine A and prednisolone were administered as GVHD prophylaxis. On the 70th day post-transplantation, the boy developed hematuria with blood clots in urine. Viral infection (CMV, BKV and adenovirus) was ruled out. In the course of the next 9 weeks, in spite of treatment instituted (intracystic infusions of PGE1), HC symptoms persisted. On the 78th day, the patient developed urinary tamponade. In spite of emergency cystoscopy and evacuation of clots, symptoms of extrarenal kidney failure increased in severity. Bilateral nephrostomy was performed and the patient was referred for hyperbaric oxygen therapy. The treatment continued for 23 days. The patient underwent 14 90-minutes' session in 100% oxygen at 202.6 kPa (2 atm). After the 8th session, his hematuria resolved and results of urinalysis became normal 2 months after start of HBO. Over a 28-months' long follow-up, no signs suggesting HC recurrence have been noticed.

The second case is a 6 years old boy diagnosed with adrenoleukodystrophy (ALD). As conditioning regimen, he received busulfan (4 mg/kg/day for 4 days), CY (50 mg/kg/day for 4 days) and anti-monocyte globulin (ATG) (2.5 mg/kg/day for 4 days). As GVHD prophylaxis, cyclosporine A was used. On the 4th day, the patient reported dysuria, hypogastric pain and developed hematuria with blood clots present in urine. In spite of treatment (bladder flushing, intracystic infusions of PGE1), no improvement has been obtained. Virological studies confirmed the presence of adenoviral infection and ruled out the BKV. Also, administration of ribavirin did not bring any therapeutic benefits. On the 44th day, after bilateral nephrostomy, HBO ther-

ciśnienia tlenu również u chorych na HC o etiologii polekowej. Hattori i wsp. przedstawili końcowe efekty leczenia HC wysokimi ciśnieniami parcjalnymi tlenu u 2 dzieci. Pierwszym z nich był 8-letni chłopiec z ostrą białaczką limfoblastyczną poddany alotransplantacji w trzeciej remisji choroby nowotworowej. Chory otrzymał w wysokich dawkach: busulfan (4 mg/kg/dzień przez 4 dni), cyklofosfamid (60 mg/kg/dzień przez 2 dni) oraz etopozyd (60 mg/kg/dzień przez 1 dzień). W ramach profilaktyki GVHD stosowano cyklosporynę A oraz prednizon. W 70. dobie po transplantacji pojawił się u chłopca krwiomocz z obecnymi skrzepami krwi w moczu. Wykluczono infekcję wirusową (CMV, adenowirus i BKV). W ciągu kolejnych 9 tygodni pomimo stosowanego leczenia – dopęcherzowych wlewk z prostaglandyny PGE1 – objawy krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego nie ustępowały. W 78. dobie doszło do tamponady pęcherza moczowego. Pomimo wykonania pilnej cystoskopii i ewakuacji skrzepilin obserwowano narastające objawy pozanerkowej niewydolności nerek. Wykonano wówczas obustronną nefrostomię oraz zdecydowano o rozpoczęciu terapii hiperbarycznym tlenem. Leczenie kontynuowano przez 23 dni. Chorego poddano czternastu 90-minutowym sesjom w komorze ze 100% tlenem pod ciśnieniem 202,6 kPa (2 atm). Po 8. cyklu leczenia krwiomocz ustąpił, natomiast badanie ogólne moczu było prawidłowe po 2 miesiącach od rozpoczęcia HBO. W ciągu 28-miesięcznej obserwacji nie odnotowano epizodów sugerujących nawrót HC.

Drugi opisany przypadek to 6-letni chłopiec ze zdiagnozowaną adrenoleukodystrofią (ALD). W ramach reżimu kondycjonującego otrzymał busulfan (4 mg/kg/dzień przez 4 dni), CY (50 mg/kg/dzień przez 4 dni) oraz globulinę antytymocytarną (ATG) (2,5 mg/kg/dzień przez 4 dni). W ramach profilaktyki GVHD stosowano cyklosporynę A. W 4. dobie chory zgłosił obecność objawów dyzurycznych, bólu w podbrzuszu, pojawił się krwiomocz z towarzyszącymi skrzepami krwi. Pomimo stosowanego leczenia (płukanie pęcherza moczowego, dopęcherzowe wlewki PGE1) nie obserwowano poprawy. Badania wirusologiczne potwierdziły obecność infekcji adenowirusowej, natomiast wykluczyły obecność BKV. Również włączenie do leczenia rybawiryny nie przyniosło korzyści terapeutycznych. W 44. dobie po wyłonieniu obustronnej nefrostomii rozpoczęto terapię HBO. Dziewięćdziesięciminutowe cykle powtarzane przez 5 dni w ciągu 7 kolejnych tygodni doprowadziły do ustąpienia krwiomoczu w 5. tygodniu leczenia stężonym tlenem. W 18. miesiącu po transplantacji uzyskano prawidłowe badanie ogólne moczu⁽¹⁴⁾.

Hughes i wsp. potwierdzili skuteczność leczenia HBO u chorych z HC spowodowanym przez wysokie dawki busulfanu (16 mg/m²)⁽¹³⁾.

Do niedawna zastosowanie wysokich ciśnień parcjalnych tlenu wydawało się skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zapalenia pęcherza moczowego wywołanego radioterapią. Aktualne doniesienia dowodzą, że może być ona również korzystna w zapaleniu pęcherza moczowego

apy was started. 90-minutes' long sessions repeated for 5 days over 7 consecutive weeks resulted in resolution of hematuria in week 5th of hyperbaric oxygen treatment. Normal urinalysis was obtained on the 18th post-transplantation month⁽¹⁵⁾.

Hughes et al. confirmed the efficacy of HBO in patients with HC caused by high doses of busulfan (16 mg/m²)⁽¹³⁾. Until recently, the use of high partial pressure of oxygen appeared a viable therapeutic option in the treatment of radiotherapy-induced cystitis. Current reports indicate that it may be equally beneficial in cystitis caused by viruses or cytostatics. As opposite to some other standard HC therapies, HBO is safe and non-invasive. In all reported cases, HBO was well tolerated by both children and adults.

Recently published reports address favorable effect of estrogens on final treatment outcomes of HC, particularly in cases resulting from toxicity of cytostatics administered as preparatory regimen.

At the Dresden University Hospital over the years 1997 thru 1998, there were 10 cases of HC in patients undergoing allotransplantation, who received high-dose cyclophosphamide under mesna coverage. HC developing in this group of patients was treated with estrogens.

- **Case I:** 27 years old male with periodic nocturnal hemoglobinuria (PNH) reported dysuric ailments and hematuria on the 21st day after allotransplantation. In the scope of preparatory regimen he received busulfan (16 mg/kg), cyclophosphamide (200 mg/kg) and ATG (10 mg/kg). Initially, his HC was treated by hydration and anti-inflammatory drugs (metamizol, buprenorphin). Due to lack of improvement, oral estrogens were started, beginning by 6 mg/day, gradually augmenting the daily dose to 12 mg in 3 partial doses while monitoring biochemical parameters (including liver tests). Hematuria resolved after 2 weeks' treatment and after week 4 the estrogen dose was being reduced by 2 mg per day. No signs of recurrence of HC were noticed. To date, the patient remains in complete remission.
- **Case II:** 29 years old female with multiple myeloma (MM), diagnosed with HC 7 days after application of cyclophosphamide (4 g/m²) prior to allotransplantation of hematopoietic stem cells. Oral estrogens at a dose of 2 mg t.i.d. were administered, resulting in resolution of HC-related symptoms. Then, the patient received preplanned infusion of melphalan (200 mg/m²) and allotransplantation was performed subsequently.
- **Case III:** 52 years old female with MM was diagnosed HC on the 30th day after high-dose chemotherapy (cyclophosphamide 120 mg/kg and busulfan 16 mg/kg). Over 8 weeks, the patient was treated with estrogens at a dose 4 mg t.i.d., resulting in clinical improvement. Then, supportive therapy was continued for 2 months at a dose of 1 mg/day. No recurrence of HC-related symptoms was noticed.
- **Case IV:** 40 years old female with chronic myeloblastic leukemia received (as conditioning regimen) cyclo-

o etiologii wirusowej lub spowodowanego przez cytostatyki. HBO w przeciwieństwie do niektórych standardowych form leczenia HC jest leczeniem bezpiecznym, nieinwazyjnym. W przedstawionych przypadkach terapia HBO była dobrze tolerowana zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Od niedawna obserwuje się doniesienia dotyczące korzystnego wpływu estrogenów na końcowe efekty leczenia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, zwłaszcza wywołanego przez toksyczne działanie cytostatyków stosowanych w ramach reżimów przygotowawczych.

W Uniwersyteckim Szpitalu w Dreźnie w latach 1997-1998 opisano 10 przypadków krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego u chorych po allotransplantacji, u których stosowano cyklofosfamid w wysokich dawkach w osłonie mesną. W ramach terapii HC, które wystąpiło w tej grupie chorych po allotransplantacji, podawano estrogeny.

- **Przypadek I:** 27-letni mężczyzna z nocną napadawą hemoglobinurią (PNH) w 21. dobie po alopreszczeniu zgłosił obecność objawów dyzurycznych i krwiomoczu. W ramach reżimu przygotowawczego zastosowano u tego chorego busulfan (16 mg/kg), cyklofosfamid (200 mg/kg) oraz ATG (10 mg/kg). Początkowo HC leczono nawodnieniem i lekami przeciwzapalnymi (metamizol, buprenorfina). Ze względu na brak poprawy włączono doustną terapię estrogenami, zaczynając od 6 mg dziennie i stopniowo zwiększając dawkę leku pod kontrolą parametrów biochemicznych krwi (w tym wątrobowych) do 12 mg w 3 dawkach podzielonych na dobę. Po 2 tygodniach leczenia krwiomocz ustąpił, po 4 tygodniach terapii zaczęto redukować dawkę estrogenów o 2 mg dziennie. Nie obserwowano nawrotu objawów krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Chory pozostaje do dzisiaj w całkowitej remisji.
- **Przypadek II:** U 39-letniej kobiety ze szpiczakiem mnogim (MM) po 7 dniach od podania cyklofosfamidu (4 g/m^2) przed allotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych rozpoznano HC. Włączono do leczenia estrogeny w dawce 2 mg 3 razy dziennie, uzyskując ustąpienie objawów związanych z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego. Podano wówczas chorej zaplanowany wlew melfalanu (200 mg/m^2) i następnie wykonano allotransplantację.
- **Przypadek III:** U 52-letniej chorej ze szpiczakiem mnogim w 30. dobie po otrzymaniu wysokodawkowej chemioterapii składającej się z cyklofosfamidu (120 mg/kg) i busulfanu (16 mg/kg) rozpoznano HC. W ciągu 8 tygodni leczono pacjentkę estrogenami w dawce 4 mg trzy razy dziennie, uzyskując poprawę. Następnie przez 2 miesiące kontynuowano terapię podtrzymującą w dawce 1 mg dziennie. Nie obserwowano nawrotu objawów związanych z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego.
- **Przypadek IV:** 40-letnia kobieta z przewlekłą białaczką szpikową otrzymała w ramach reżimu kondycjonującego: cyklofosfamid (200 mg/kg), busulfan (16 mg/kg) i ATG (10 mg/kg). W 30. dobie po allotransplantacji

phosphamide (200 mg/kg), busulfan (16 mg/kg) and ATG (10 mg/kg). On the 30th day after allotransplantation, she developed poliuria, dysuria and hematuria. HC was diagnosed based on symptoms reported by the patient and estrogens were instituted at a dose of 4 mg t.i.d. On the 5th day the treatment was interrupted due to elevated activity of liver enzymes in the serum, indicating possible hematotoxicity of estrogen therapy. Hematuria persisted for over 4 weeks after withdrawal of estrogens and dysuria – one month longer. The patient died on the 360th day after allotransplantation among signs of chronic GVHD.

- **Case V:** 31 years old male developed HC on the 20th day after receiving high-dose cyclophosphamide (120 mg/kg), busulfan (12.4 mg/kg) and ATG (10 mg/kg) for chronic myeloblastic leukemia. Standard treatment of HC, i.e. forced diuresis, continuous bladder flushing, transfusions of packed thrombocytes and erythrocytes, was ineffective. Estrogen therapy was then instituted (4 mg t.i.d.). Unfortunately, on week 2nd of hormonal treatment, the patient died due to recurrence of leukemia.
- **Case VI:** 28 years old male with recurrent acute lymphoblastic leukemia (ALL), underwent whole-body irradiation (12 Gy) and received cyclophosphamide (120 mg/m²) and etoposide (45 mg/kg) priori to planned allotransplantation. In the course of high-dose chemotherapy, he developed HC symptoms. The PCR technique confirmed the presence of BKV. On the 7th day after allotransplantation, estrogen therapy was started at a dose of 6 mg/day. Upon improvement of the patient's general condition and alleviation of HC symptoms, the hormone dose was gradually reduced. However, after 24 days HC recurred. Estrogen dose was increased to 4 mg/day t.i.d. Clinical improvement was obtained again. Unfortunately, the patient died on the 81st day after allotransplantation because of recurrent leukemia.
- **Case VII:** 38 years old male with acute myeloblastic leukemia developed HC signs on the 5th day after application of cyclophosphamide (120 mg/kg), busulfan (10 mg/kg) and thiotepa (750 mg/m^2) followed by allotransplantation of hematopoietic stem cells. Standard treatment was instituted, including repeated bladder flushing via cystoscopy, diathermy and laser coagulation of diseased urothelium. The patient received multiple transfusions of packed red blood cells and platelets. Treatment was complicated by autoimmune hemolytic anemia with extra-renal kidney failure which required hemodialysis. In view of lack of desired therapeutic effect, on the 70th day after allotransplantation, estrogen therapy was started. Initial dose of 6 mg/day was increased to 12 mg/day in 3 divided doses. HC symptoms ultimately resolved on the 11st day of hormonal treatment.
- **Case VIII:** HC has been diagnosed on day 4 after high-dose chemotherapy (CP – 200 mg/kg; busulfan – 16 mg/kg; ATG – 10 mg/kg) in a 38 years old male with acute myeloblastic leukemia, currently during second complete

u chorej wystąpiły poliuria, dyzuria i krwiomocz. Na podstawie zgłoszonych przez pacjentkę objawów rozpoznano HC i włączono do leczenia estrogeny w dawce 4 mg trzy razy dziennie. W 5. dobie przerwano leczenie ze względu na wzrost stężenia transaminaz wątrobowych, co świadczyło o możliwej hepatotoksyczności terapii estrogenowej. Przez 4 tygodnie od zakończenia leczenia utrzymywał się krwiomocz, przez kolejny miesiąc objawy dyzuryczne. Chora zmarła w 360. dobie po alotransplantacji z powodu przewlekłej choroby przeszczepki przeciwko gospodarzowi.

- **Przypadek V:** U 31-letniego chorego w 20. dobie po otrzymaniu w wysokich dawkach cyklofosfamidu (120 mg/kg), busulfanu (12,4 mg/kg) i ATG (10 mg/kg) z powodu CML rozwinęło się HC. Stosowane standardowe leczenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, czyli diureza forsowana, ciągłe płukanie pęcherza moczowego, transfuzje koncentratów płytek i krwinek czerwonych, nie przynosiło korzyści. Włączono wówczas terapię estrogenową (4 mg trzy razy dziennie). Jednak w 2. tygodniu leczenia hormonalnego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego chory zmarł z powodu nawrotu białaczki.
- **Przypadek VI:** 28-letni chory z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) otrzymał całkowite napromienienie ciała (12 Gy) oraz cyklofosfamid (120 mg/m²) i etopozyd (45 mg/kg) przed planowaną alotransplantacją. W trakcie chemioterapii wysokodawkowej wystąpiły objawy krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Technika PCR potwierdziła obecność BKV. W 7. dobie po alotransplantacji rozpoczęto leczenie estrogenami w dawce 6 mg na dobę. Gdy uzyskano poprawę stanu ogólnego chorego i minimalizację objawów HC, rozpoczęto stopniową redukcję dawki hormonu. Jednak po 24 dniach nastąpił nawrót krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Zdecydowano o zwiększeniu dawki estrogenów do 4 mg trzy razy dziennie. Ponownie uzyskano ustąpienie objawów. Jednak chory zmarł w 81. dobie po alotransplantacji z powodu nawrotu białaczki.
- **Przypadek VII:** U 38-letniego chorego z ostrą białaczką szpikową wystąpiły objawy HC w 5. dobie po otrzymaniu cyklofosfamidu (120 mg/kg), busulfanu (10 mg/kg) i tiotepy (750 mg/m²) z następczym alop przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych. Zastosowano standardowe leczenie, w tym wielokrotne płukanie za pomocą cystoskopii, diatermię i laserową koagulację zmienionego nabłonka urotelialnego. W leczeniu wykorzystano również wielokrotne transfuzje koncentratów: krwinek czerwonych i krwinek płytkowych. Leczenie było powikłane autoimmunizacyjną hemolityczną niedokrwistością z pozanerkową niewydolnością nerek wymagającą hemodializ. Nie odnosząc korzyści z dotychczasowego leczenia, w 70. dobie po alotransplantacji zdecydowano o rozpoczęciu terapii estrogenowej. Początkową dawkę estrogenów 6 mg na dobę eskalowano do 12 mg dziennie w 3 dawkach podzielonych. Objawy HC ostatecznie ustąpiły w 11. dniu leczenia hormonalnego.

remission. Urinary bladder tamponade necessitated a cystoscopy. In view of ineffective symptomatic treatment, on the 21st day after allotransplantation the patient was started on estrogen at standard dose (12 mg/day in 3 divided doses). HC-related ailments resolved. Since day 30th the estrogen dosage was gradually tapered, stopping the treatment on the 51st day after allotransplantation. Unfortunately, on the 62nd day hematuria recurred. Estrogen therapy was resumed and continued until day 87, providing complete resolution of HC. The patient remains in complete remission.

- **Case IX:** 24 years old female with chronic myeloblastic leukemia reported polyuria, dysuria and hematuria with clots on the 101st day after allotransplantation. In the scope of preparatory regimen she received CP (20 mg/kg, busulfan (13.2 mg/kg) and ATG (10 mg/kg). PCR study detected the presence of BKV. On the 6th day of symptomatic HC, estrogen treatment was started at a dose of 4 mg t.i.d. and continued until resolution of HC symptoms after 12 days of the therapy. The patient remains in complete remission of her leukemia.
- **Case X:** HC symptoms developed in a 40 years old male with chronic myeloblastic leukemia on the 27th day after allotransplantation preceded by application of CP (200 mg/kg), busulfan (13.2 mg/kg) and ATG (10 mg/kg). In this case too, after administration of estrogens between days 30th and 65th after allotransplantation at a maximal dose of 12 mg/day, HC symptoms resolved. The patient is currently in complete remission of his leukemia.

To sum up, 7 out of 10 reported patients with HC responded to oral estrogen therapy: thereof 2 out of 4 with moderate HC and 4 out of 5 with acute HC. Treatment was well tolerated. Apart of 1 case of hepatotoxicity, no other side effects of the therapy were noticed⁽¹⁵⁾.

Another publication confirming the effectiveness and safety of estrogens in the treatment of HC is the analysis by Heath et al., encompassing 10 patients aged 8-19 years, who developed this complication after allotransplantation. As preparatory regimen, they received cyclophosphamide (120 mg/m²) and whole-body irradiation (12 Gy). Most of them developed the following ailments as manifestation of HC: abdominal pain, dysuria with poliuria, thrombocytopenia in peripheral blood count (10-26 G/L). Thereof, 4 patients had clots in their urine, which in 2 cases caused obstruction of distal urinary tract, resulting in extrarenal kidney failure. In the analyzed group of patients, 5 were diagnosed with GVHD. Virological studies confirmed the presence of BKV in 5 patients, CMV in 2 patients and adenoviral infection in 1. Intravenous estrogen therapy was started, switching to oral route after 2-3 days. Treatment continued for 5 to 23 days. Complete resolution of hematuria was obtained in 1 patient with moderate HC (100%) and in 5 out of 7 patients with acute HC (71%). Hormonal therapy was well tolerated; no complications in the form of arterial hypertension, thrombosis, hot flushes, hepatotox-

- **Przypadek VIII:** Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego zostało rozpoznane w 4. dobie po wysokodawkowej chemioterapii (CP – 200 mg/kg, busulfan – 16 mg/kg i ATG – 10 mg/kg) u 38-letniego chorego na AML, będącego w drugiej całkowitej remisji. Niezbędna była cystoskopia z powodu tamponady pęcherza moczowego. Ponieważ stosowane leczenie objawowe nie przynosiło rezultatu, w 21. dobie po alotransplantacji włączono leczenie estrogenami w standardowej dawce (12 mg w 3 dawkach podzielonych na dobę). Dolegliwości związane z HC ustąpiły. W 30. dobie zmniejszono dawkę estrogenów, kończąc leczenie w 51. dobie po alotransplantacji. Niestety, w 62. dobie powrócił krwimocz. Ponownie rozpoczęto terapię estrogenową, kontynuując ją do 87. doby. Uzyskano całkowite ustąpienie HC. Chory pozostaje w całkowitej remisji.
- **Przypadek IX:** 24-letnia kobieta chorująca na CML zgłosiła obecność poliurii, dyzurii i krwimoczem ze skrzepami w 101. dobie po alotransplantacji. W ramach reżimu przygotowawczego otrzymała: CP (200 mg/kg), busulfan (13,2 mg/kg) i ATG (10 mg/kg). Badanie PCR wykryło obecność BKV. W 6. dniu HC rozpoczęto leczenie estrogenami w dawce 4 mg trzy razy dziennie, kończąc je po ustąpieniu objawów krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego w 12. dobie po jego rozpoznaniu. Chora pozostaje w remisji choroby nowotworowej.
- **Przypadek X:** Objawy HC wystąpiły u 40-letniego chorego z CML w 27. dobie po alotransplantacji z zastosowaniem CP (200 mg/kg), busulfanu (13,2 mg/kg) oraz ATG (10 mg/kg). Również i w tym przypadku po zastosowaniu estrogenów między 30. a 65. dobą po alotransplantacji w maksymalnej dawce 12 mg na dobę objawy krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego ustąpiły. Chory jest w całkowitej remisji CML.

Podsumowując, 7 na 10 opisywanych chorych z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego odpowiedziało na doustną terapię estrogenową: 2 spośród 4 z objawami umiarkowanego HC oraz 4 spośród 5 z ostrym HC. Leczenie było dobrze tolerowane. Poza 1 przypadkiem hepatotoksyczności nie obserwowano innych, ubocznych efektów terapii⁽¹⁵⁾.

Kolejnym doniesieniem potwierdzającym skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania estrogenów w leczeniu krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego jest analiza Heath i wsp. 10 chorych w wieku od 8 do 19 lat, u których powikłanie to wystąpiło po alotransplantacji. W ramach reżimu przygotowawczego otrzymali oni cyklofosfamid (120 mg/m²) oraz napromienienie całego ciała (12 Gy). U większości badanych wystąpiły dolegliwości manifestujące rozwój krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, takie jak: ból brzucha, dyzuria z poliurią, w morfologii krwi obserwowano małopłytkowość (liczba płytek krwi 10-26 G/l). U 4 chorych pojawiły się w moczu skrzepy, które u 2 z nich spowodowały zaccopowanie dolnych dróg moczowych, skutkując pozanerkową niewydolnością nerek. Pięciu chorych z HC miało również

icity or feminization in the males have been noticed⁽¹⁶⁾.

However, safety of high doses of estrogens has not been fully elucidated yet. There is a definite risk of thrombotic events during the treatment. Furthermore, the issue of tumor induction has not been clarified.

Published results confirm the effectiveness of estrogen therapy in the treatment of HC, which also appears quite safe, independent of age of patients subjected to hormonal treatment.

In summary, based on the reported HC cases we may conclude that treatment of this complication is multimodal and includes:

1. adequate hydration (3 L/m²/day);
2. spasmolytics;
3. transfusion of packed platelets, red blood cells, fresh-frozen plasma and cryoprecipitate (depending on indications);
4. continuous infusion of mesna, as prevention of early HC;
5. continuous flushing of urinary bladder (200 ml/h) with 0.5-1% AgNO₃, 5-10% formalin, 1% N-acetyl-cystein, analogs of prostaglandin F2 α ;
6. flushing of bladder with cidofovir;
7. cystoscopy with evacuation of clots and coagulation of bleeding sites;
8. conjugated estrogens (e.g. Premarin);
9. hyperbaric oxygen;
10. coagulation factors VIIa and XIII;
11. ligation or embolisation of vessels supplying the urinary bladder;
12. surgical by-passing of urinary bladder;
13. cystectomy;
14. antiviral drugs in the case of positive virological tests (ganciclovir, cidofovir, ribavirin, vidarabine).

Due to the risk of obstruction of urinary tract, antifibrinolytic agents should be avoided.

In spite of publications suggesting newer and newer diagnostic and therapeutic techniques, HC still remains a considerable clinical challenge, significantly affecting peri-transplantational morbidity and mortality.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Letendre L., Hoagland H.C., Gertz M.A.: Hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Mayo Clin. Proc.* 1992; 67: 128-130.
2. Trotman J., Nivison-Smith I., Dodds A.: Haemorrhagic cystitis: incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 797-801.
3. Apperley J., Carreras E., Gluckman E.: Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *European School of Haematology. Wersja poprawiona, Paryż 2008:* 181-182.
4. Seber A., Shu X.O., Defor T. i wsp.: Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 35-40.
5. Machaczka M., Juczyszyn A., Piatkowska-Jakubas B. i wsp.: Severe hemorrhagic cystitis in hematopoietic cell transplant recipients – single centre experience. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 1.

rozpoznaną GVHD. Badania wirusologiczne potwierdziły obecność u 5 chorych BKV, u 2 CMV, u 1 rozpoznano infekcję adenowirusową. Rozpoczęto leczenie HC estrogenami drogą dożylną, przechodząc na formę doustną po 2-3 dniach. Czas terapii wynosił od 5 do 23 dni. Uzyskano całkowite ustąpienie krwimoczku u 1 chorego z umiarkowanym HC (100%), u 5 na 7 chorych z ostrym HC (71%). Leczenie hormonalne było dobrze tolerowane, nie obserwowano powikłań pod postacią nadciśnienia tętniczego, zakrzepicy, uderzeń gorąca, toksyczności hepatologicznej czy objawów feminizacji u mężczyzn⁽¹⁶⁾.

Bezpieczeństwo stosowania wysokich dawek estrogenów nadal nie jest do końca zbadane. Na pewno w trakcie terapii występuje ryzyko nadkrzepliwości. Również kwestia związana z indukcją procesu nowotworzenia nie została udowodniona.

Wyniki badań wskazują na skuteczność terapii estrogenowej HC, która wydaje się także bezpieczna niezależnie od wieku chorych poddanych leczeniu hormonalnemu.

Na podstawie analizy przedstawionych przypadków chorych na krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego można w ramach podsumowania powiedzieć, że leczenie tego powikłania ma charakter wielokierunkowy i obejmuje:

1. należyte nawodnienie: 3 l/m²/dobę;
2. środki rozkurczowe;
3. przetoczenia masy płytkowej, erytrocytarnej, osocza świeżo mrożonego, krioprecypitatu wg wskazań;
4. kontynuację wlewu mesny, stosowanego w profilaktyce wczesnego HC;
5. ciągle płukanie pęcherza moczowego (200 ml/godzinę) roztworami: 0,5-1% AgNO₃, 5-10% roztworem formaliny, 1% roztworem N-acetylocysteiny, analogami prostaglandyny F2 α ;
6. płukanie pęcherza moczowego cydofowirem;
7. cystoskopię z usuwaniem skrzepów i koagulacją krwawiących miejsc;
8. skoniugowane estrogeny, np. Premarin;
9. terapię hiperbaryczną;
10. czynniki krzepnięcia VIIa i XIII;
11. podwiązanie lub embolizację naczyń pęcherza;
12. chirurgiczne ominięcie pęcherza moczowego;
13. cystektomię;

14. leki przeciwwirusowe w przypadku pozytywnych hodowli (gancyklowir, cydofowir, rybawiryna, widarabina). Z uwagi na ryzyko wywołania obturacji dróg moczowych należy unikać stosowania leków antyfibrynolitycznych.

Mimo pojawiających się coraz to nowszych metod diagnostycznych oraz terapeutycznych krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wciąż pozostaje istotnym problemem związanym z zachorowalnością i śmiertelnością okołotransplantacyjną.

6. Vianelli N., Renga M., Azzi A. i wsp.: Sequential vidarabine infusion in the treatment of polyoma virus-associated acute haemorrhagic cystitis late after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 319-320.
7. Leung A.Y., Yuen K.Y., Kwong Y.L.: Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis In haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 929-937.
8. Abe S., Miyamura K., Oba T. i wsp.: Oral ribavirin for severe adenovirus infection after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 1107-1108.
9. Abe T., Furukawa T., Masuko M. i wsp.: Sequential adenovirus infection of type 14 hemorrhagic cystitis and type 35 generalized infection after cord blood transplantation. *Int. J. Hematol.* 2009; 90: 421-425.
10. Chen F.E., Liang R.H., Lo J.Y. i wsp.: Treatment of adenovirus-associated haemorrhagic cystitis with ganciklovir. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20: 997-999.
11. Kawakami M., Ueda S., Maeda T. i wsp.: Vidarabine therapy for virus-associated cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20: 485-490.
12. Miyamura K., Hamaguchi M., Taji H. i wsp.: Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 545-548.
13. Hughes A.J., Schwarer A.P., Millar I.L.: Hyperbaric oxygen in the treatment of refractory haemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22: 585-586.
14. Hattori K., Matsumoto M., Kudo Y.: Successful hyperbaric oxygen treatment of life-threatening hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 1315-1317.
15. Ordemann R., Naumann R., Geissler G. i wsp.: Encouraging results in the treatment of haemorrhagic cystitis with estrogen – report of 10 cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 981-985.
16. Heath J.A., Mishra S., Mitchell S. i wsp.: Estrogen as treatment of hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 523-526.

Leczenie chirurgiczne w zaawansowanym raku jajnika

Surgical treatment of advanced ovarian cancer

Хирургическое лечение в продвинутой стадии рака яичника

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

² Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie

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 Stelmachowowi 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

Standardem w leczeniu raka jajnika jest leczenie systemowe, którego stałe elementy to leczenie chirurgiczne i chemioterapia oraz, w pewnych przypadkach, radioterapia. Zakres leczenia chirurgicznego oraz jego stosunek do chemioterapii podlegał w ostatnich latach pewnym zmianom. Z jednej strony zastosowanie taksanów i pochodnych platyny sprawiło, że wzrosło znaczenie chemioterapii, z drugiej postęp w chirurgii pozwolił przekroczyć nieosiągalne wcześniej granice. Już w latach 70. ubiegłego stulecia zasugerowano istnienie związku pomiędzy radykalnością leczenia chirurgicznego a wydłużeniem całkowitego przeżycia i wydłużeniem okresu wolnego od wznowy. Obecnie po opublikowaniu wyniku szeregu randomizowanych badań stwierdzono bezpośrednią zależność pomiędzy całkowitą cytoredukcją przeprowadzoną podczas pierwotnej operacji a wydłużeniem całkowitego przeżycia i wydłużeniem okresu wolnego od wznowy. Wydaje się, iż nieresekcyjność zależy głównie od doświadczenia chirurga i stopnia zajęcia naczyń kręgowych górnych oraz wnęki wątroby. Badania obrazowe nie znajdują zastosowania w określeniu resekcyjności zmian. Podobnie na podstawie wyników badań obrazowych nie powinno się kwalifikować chorych do usunięcia węzłów chłonnych. Systemowe usunięcie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych to stały element chirurgicznego leczenia raka jajnika: 1) w wczesnych przypadkach raka jajnika – jako element określania stadium zaawansowania; 2) w przypadku klinicznie dodatnich węzłów – jako element cytoredukcji; 3) u chorych, u których wykonano całkowitą cytoredukcję – jako czynnik poprawiający rokowanie.

Słowa kluczowe: rak jajnika, leczenie chirurgiczne, chemioterapia indukcyjna, całkowita cytoredukcja, limfadenektomia okołoaortalna

Summary

Standard treatment for ovarian cancer is systemic therapy; as a rule it comprises surgical excision, chemotherapy and, in selected cases, radiotherapy. The scope of the surgical excision and its relation to chemotherapy recently underwent certain changes. On the one hand, the use of taxanes and platinum derivatives has enhanced the role of chemotherapy; on the other hand, progress in surgery has enabled what only a few years ago were limitations to be overcome. Already in the 1970s, a link was suggested between the completeness of the surgical excision and the prolongation of the time period for both overall and progression-free survival. Now after the publication of several randomized trials, a direct correlation has been made between complete cytoreduction performed during the primary surgery and the prolongation of the time period for both overall and progression-free survival. It appears that non-resectability depends mainly on the experience of the surgeon and the degree of infiltration of the bowels and superior mesenteric vessels and bile ducts. Imaging studies are of no use in determining the resectability of lesions. Consequently, patients should not be qualified for lymphadenectomy based solely on the results of imaging studies.

Systemic excision of pelvic and para-aortic lymph nodes is a permanent component of the surgical treatment of ovarian cancer in: 1) patients in the early clinical stages within the scope of staging; 2) patients with clinically positive nodes as a component of cytoreduction; 3) patients after complete cytoreduction as a prognosis-improving factor.

Key words: ovarian cancer, surgical treatment, induction chemotherapy, complete cytoreduction, para-ortic lymphadenectomy

Содержание

Стандартом в лечении рака яичника является системное лечение, постоянные элементы которого это хирургическое вмешательство и химиотерапия, а также – в некоторых случаях – радиотерапия. Объем хирургического лечения, а также его соотношение с химиотерапией за последние годы подвергались некоторым изменениям. С одной стороны, применение таксанов и производных платины привело к значительному росту значения химиотерапии, с другой – прогресс в хирургии позволил переступить недостижимые раньше пределы. Уже в 70-тые годы прошлого столетия предполагали существование связи между радикальностью хирургического вмешательства и удлинением полной выживаемости, а также удлинением безрецидивной выживаемости. В настоящее время, после опубликования ряда рандомизированных исследований, констатировали прямую зависимость между циторедукцией, произведенной в ходе первичной операции, и удлинением полной выживаемости, а также удлинением безрецидивного периода. Кажется, что неприменение резекции зависит в основном от опыта хирурга и степени поражения мезентериальных верхних сосудов, а также от ворот печени. Медицинская диагностическая визуализация не находит применения в определении степени обоснованности резекции пораженных участков. Также на основании результатов медицинской визуализации нельзя квалифицировать больных для лимфаденэктомии. Системная лимфаденэктомия тазовых и околоаортальных лимфатических узлов это постоянный элемент хирургического лечения рака яичника: 1) на ранней стадии рака яичника – как элемент определения степени продвинутой; 2) в случае клинически позитивных узлов – как элемент циторедукции; 3) у больных, у которых провели полную циторедукцию – как элемент улучшающий прогноз.

Ключевые слова: рак яичника, хирургическое лечение, индукционная химиотерапия, полная циторедукция, околоаортальная лимфаденэктомия

WPROWADZENIE

Już Meigs w latach 30. XX wieku, stosując leczenie chirurgiczne, wykazał możliwość przedłużenia życia chorym na raka jajnika⁽¹⁾. W latach 70. ubiegłego wieku Griffiths stwierdził zależność między radykalnością leczenia chirurgicznego a wydłużeniem całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS) i wydłużeniem okresu wolnego od wznowy (*progression-free survival*, PFS)⁽²⁾. W latach 90. wprowadzono pojęcie optymalnej cytoredukcji. Wielkość pozostawionych ognisk w optymalnej cytoredukcji wahała się początkowo od mniej niż 2 cm, a następnie do mniej niż 1 cm. Obecnie po opublikowaniu wyniku szeregu rандомizowanych badań stwierdzono istnienie bezpośredniego związku pomiędzy całkowitą cytoredukcją przeprowadzoną podczas pierwotnej operacji (gdzie nie pozostawia się widocznych ognisk nowotworu) a wydłużeniem całkowitego przeżycia i wydłużeniem okresu wolnego od wznowy⁽³⁻⁵⁾. Taki wynik nie jest zaskoczeniem dla ginekologów onkologów zajmujących się na co dzień terapią raka jajnika. Jednak z punktu widzenia praktyki klinicznej problem wymaga szerszego omówienia, szczególnie w zakresie znaczenia limfadenektomii okołoaortalnej i miednicznej w świetle dążenia do pełnej cytoredukcji podczas pierwotnego zabiegu oraz udziału chemioterapii indukcyjnej i chirurgii interwałowej w takim modelu leczenia raka jajnika.

INTRODUCTION

Already in the 1930s, Meigs proved that he could prolong the life of patients suffering from ovarian cancer through surgical treatment⁽¹⁾. In the 1970s, Griffiths noticed a correlation between the completeness of the surgical excision and the length of time of both overall survival (OS) and progression-free survival (PFS)⁽²⁾. In the 1990s, the concept of optimal cytoreduction was introduced. The size of residual lesions after optimal cytoreduction ranged from less than 2 cm initially to less than 1 cm later on. Recently, following the publication of several randomized trials, a direct correlation was made between total cytoreduction achieved during the primary surgery (when no visible tumor foci remain) and the prolongation of both overall and recurrence-free survival⁽³⁻⁵⁾. This result is not surprising to gynecologists-oncologists who treat ovarian cancer in their everyday clinical practice. Nevertheless, particularly from the point of view of clinical practice, the issue requires an in-depth discussion, especially with regard to the role of para-aortic and pelvic lymphadenectomy when attempting the most complete cytoreduction possible during the primary surgery and to the role of induction chemotherapy and interval surgery in the protocol for ovarian cancer treatment.

PIERWOTNA CAŁKOWITA CYTOREDUKCJA

Badanie znaczenia pierwotnej całkowitej cytotoredukcja dla rokowania chorych na zaawansowanego raka jajnika było przedmiotem metaanalizy przeprowadzonej przez du Bois i wsp. na podstawie badań takich grup, jak AGO-OVAR i GINECO – przeanalizowano losy 3126 chorych⁽⁴⁾. Zaawansowany rak jajnika to jednostka chorobowa wyjątkowo heterogenna, co jest przyczyną niejednoznaczności w kryteriach wielu porównywanych badań. Dzięki tak dużej liczbie grupy, jak również analogicznym kryteriom włączenia, otrzymane wyniki analizy wydają się przekonujące i trudno, mimo wielu sceptycznych opinii dotyczących udziału chirurgicznego leczenia w terapii raka jajnika, ich nie zauważyć. Wyniki jednoznacznie wskazują, że najistotniejszy niezależny czynnik predykcyjny całkowitego przeżycia to całkowita cytotoredukcja podczas pierwszego zabiegu chirurgicznego. Chore poddane pierwotnej całkowitej cytotoredukcji miały medianę przeżycia statystycznie znacznie dłuższą niż te, u których chirurgia była optymalna (czyli podczas pierwszego zabiegu chirurgicznego pozostawiono ogniska wielkości od 1 mm do 10 mm). W pierwszej grupie wynosiła 99,1, a w drugiej tylko 36,2 miesiąca. Z kolei w przypadku gdy podczas pierwszego zabiegu przeprowadzono cytotoredukcję, ale pozostawiono ogniska większe niż 1 cm, mediana całkowitego przeżycia wynosiła 29,6 miesiąca. Ryzyko względne nawrotu malało o 66% w pierwszej grupie w porównaniu z drugą. Obserwowane różnice były znamienne statystycznie⁽⁴⁾. Kolejny wniosek z tego badania to konieczność zaprzestania stosowania terminu *optymalna cytotoredukcja* dla opisu zakresu wykonanej operacji⁽⁴⁾. W świetle przedstawionych wyników celem chirurgicznego leczenia pierwotnego raka jajnika jest całkowita cytotoredukcja. Optymalna cytotoredukcja nie może nadal pozostawać celem samym w sobie, ponieważ jest w zasadzie niepowodzeniem pierwotnie założonej koncepcji. Optymalna terapia zaawansowanego raka jajnika to pierwotne leczenie chirurgiczne, którego celem jest usunięcie wszystkich makroskopowych ognisk raka, z następową chemioterapią⁽⁴⁾. Modyfikacja tego protokołu, czyli stosowanie indukcyjnej chemioterapii albo leczenia chirurgicznego polegającego na niecałkowitej cytotoredukcji lub cytotoredukcji optymalnej, może wiązać się ze skróceniem PFS i OS⁽⁵⁻⁸⁾. Korzystny wpływ całkowitej cytotoredukcji na PFS i OS obserwuje się niezależnie od biologii guza, czyli występowania takich czynników wpływających na rokowanie, jak typ histologiczny i złośliwość histologiczna guza. Najmniejszy wpływ na całkowite przeżycia ma radykalne leczenie chirurgiczne w rakach śluzowych jajnika, ale nawet w tych przypadkach jest ono znamienne statystycznie dłuższe⁽⁴⁾. Podobnie w raku jasnokomórkowym jajnika rokowanie jest gorsze i wpływ pierwotnego leczenia chirurgicznego na poprawę rokowania jest słabiej wyrażony niż w innych typach histologicznych raka jajnika⁽⁹⁾. Należy podkreślić, że korzystny wpływ pierwotnej cytotoredukcji dotyczy tylko przypadków

PRIMARY TOTAL CYTOREDUCTION

The impact of primary total cytoreduction on the prognosis in patients with late-stage ovarian cancer has been the subject of a meta-analysis performed by Du Bois et al. based on such trials as AGO-OVAR and GINECO, encompassing 3126 patients⁽⁴⁾. Advanced ovarian cancer is a nosologic entity, completely heterogeneous, resulting in inconsistency in the criteria of many studies being compared. Due to the large number of patients analyzed and similar inclusion criteria, the results of the meta-analysis thus obtained seem convincing and should not be neglected despite many skeptical opinions about the role of surgery in the treatment of ovarian cancer. The evidence clearly indicates that the most significant independent predictive factor for overall survival is complete cytoreduction during the primary surgery. Patients undergoing a primary complete cytoreduction had a median survival period that was significantly longer than those undergoing optimal surgery – i.e., those left with residual lesions measuring 1-10 mm following the initial surgery. The median length of the survival period was 99.1 in the former group vs. 36.2 months in the latter. If after the primary cytoreductive surgery the residual lesions exceeded 1 cm, the median overall period of survival was 29.6 months. The relative risk of recurrence decreased by 66% in the first group compared with the second. These differences were statistically significant⁽⁴⁾. Another conclusion stemming from this study is the need to stop using the term *optimal cytoreduction* to describe the surgery performed⁽⁴⁾. In view of these results, the aim of the surgical treatment for primary ovarian cancer is complete cytoreduction. Optimal cytoreduction cannot be considered a target in itself any more, as it is essentially a failure of the originally assumed concept. Optimal therapy of late-stage ovarian cancer consists in primary surgical treatment aimed at the excision of all visible tumor foci followed by chemotherapy⁽⁴⁾. Modification of this protocol – i.e., use of induction chemotherapy or surgical treatment consisting in non-total or optimal cytoreduction – is associated with the shortening of the time period of both PFS and OS⁽⁵⁻⁸⁾. The favorable impact of total cytoreduction on the length of time of PFS and OS is seen as independent of tumor biology, including the presence of such prognostic factors as histological type and grade. The least dramatic effect of surgical treatment on the length of time of OS was observed in patients with mucinous ovarian tumors, but even in these cases it is significantly longer⁽⁴⁾. Moreover, in cases of clear-cell ovarian cancer, the prognosis is worse and the influence of primary surgical treatment on the improvement of outlook is less pronounced than in other histological types of ovarian cancer⁽⁹⁾. It is worth noting that the favorable effect of primary cytoreduction is a factor only in those patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and is no longer so clear-cut in patients undergoing induction chemotherapy^(5-8,10), although

z adiuwantowym leczeniem chemioterapią. Nie jest on już tak wyraźny w przypadku zastosowania chemioterapii indukcyjnej^(5-8,10), co więcej po całkowitej cytoredukcji odnotowano lepszą odpowiedź na chemioterapię adiuwantową^(11,12).

Tak znaczny wpływ pierwotnie radykalnego leczenia chirurgicznego na rokowanie chorych z zaawansowanym rakiem jajnika był już sugerowany wcześniej. Już w 2002 roku Bristow i wsp., dokonując metaanalizy 6885 chorych, wykazali związek zakresu cytoredukcji z długością przeżycia chorych na zaawansowanego raka jajnika⁽¹³⁾. Początkowo jednak wprowadzano pewne ograniczenia do tej koncepcji. W badaniu przedstawionym przez Jaegera i wsp. wykazano, że całkowita pierwotna cytoredukcja wydłuża przeżycia u chorych, u których rak jest ograniczony do miednicy⁽¹⁴⁾. Obecnie dzięki rozszerzeniu zakresu leczenia chirurgicznego na całą jamę brzuszną, głównie w wyniku zmian w podejściu do nacieków raka w górnym piętrze jamy brzusznej, ta ograniczona koncepcja jest już nieaktualna. Pierwotne leczenie chirurgiczne to nie tylko usuwanie ognisk z obszaru miednicy, ale także leczenie w górnym piętrze jamy brzusznej obejmujące chirurgię wątroby, trzustki, przepony i śledziony. Leczenie chirurgiczne pierwotnego zaawansowanego raka jajnika powinno być prowadzone w centrum, w którym ginekolodzy onkolodzy lub chirurdzy onkologiczni mają odpowiednie doświadczenie. Wykazano, że rodzaj ośrodka i doświadczenie pracujących w nim ginekologów to istotny niezależny czynnik rokowniczy u tych chorych⁽⁵⁻⁸⁾. Znaczący wpływ na całkowite przeżycie pacjentów ma operacja przeprowadzona w centrum, w którym ginekolog onkolog zajmujący się tym problemem wykonuje co najmniej 10 takich operacji. Niestety, nawet w Stanach Zjednoczonych ten problem nie został satysfakcjonująco rozwiązany i nadal tylko 52% chorych jest tak operowanych⁽⁵⁻⁸⁾. W przypadku szerokiego zakresu leczenia chirurgicznego możliwa jest redukcja pięcioletniej śmiertelności nawet o 25%, niemniej kluczem do takiego wyniku jest pierwotna radykalna chirurgia⁽¹⁵⁾. Trudno obecnie zapewnić wszystkim chorym dostęp do tak wysoko wyspecjalizowanych ośrodków. Bristow stwierdził, że w przypadku wykonywania pierwotnej operacji przez doświadczonego ginekologa onkologa możliwość pełnej cytoredukcji jest możliwa aż w 75% przypadków zaawansowanego raka jajnika. Bez takich procedur, jak częściowa resekcja wątroby, obwodowa resekcja trzustki czy splenektomia, pełna cytoredukcja jest możliwa najwyżej w 50% przypadków^(5,7,8). Według Bristowa trudno poszukiwać kryteriów nieresekcyjności w przypadku zaawansowanego raka jajnika jako wskazań do ewentualnej indukcyjnej chemioterapii, gdyż najistotniejszymi czynnikami decydującymi o nieresekcyjności są doświadczenie chirurga oraz rodzaj szpitala, w którym wykonano pierwotną operację^(7,8). Według jego koncepcji zwiększenie liczby przypadków pierwotnej cytoredukcji wymaga poszerzenia zakresu operacyjnego u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika tak, by obejmował on nie tylko miednicę, ale także górne piętro

an improved response to adjuvant chemotherapy has been observed after complete cytoreduction^(11,12).

Thus the significant effect of primary radical surgical treatment on the prognosis in cases of late-stage ovarian cancer has already been suggested. In 2002, based on a meta-analysis of 6885 patients, Bristow et al. have demonstrated an association between the scope of the cytoreduction and the length of the time period of survival in patients with advanced ovarian cancer⁽¹³⁾. Initially, however, some limitations were imposed on this concept. In a study presented by Jaeger et al., complete primary cytoreduction prolonged the survival period of those patients whose cancer was limited to the pelvis⁽¹⁴⁾. At present, given the extension of the scope of the surgical treatment over the entire abdominal cavity resulting largely from a change in the approach to the cancer infiltrates in the superior part of the abdominal cavity, this concept of limited surgery is invalid. Primary surgical treatment is not limited to the excision of the tumor foci within the pelvis, but now also includes the exploration of the upper abdomen, i.e., the liver, pancreas, diaphragm, and spleen. The surgical treatment of primary advanced ovarian cancer should be performed at centers where gynecologists-oncologists or oncologic surgeons are adequately experienced. It has been demonstrated that the type of center and the experience of the gynecologists working there is a significant independent prognostic factor for these patients⁽⁵⁻⁸⁾. The length of the time period of OS of these patients is considerably influenced by the surgery being performed at a center where the gynecologist-oncologist in charge operates on more than 10 such cases annually. Unfortunately, even in the US, this issue has not found a satisfactory solution, as this is the situation for only 52% of the patients operated on⁽⁵⁻⁸⁾. As far as large-scale surgery is concerned, reduction of the 5-year mortality rate by even 25% is possible, but the key to such a result is primary radical surgery⁽¹⁵⁾. At present, it is difficult to provide all patients with access to such highly specialized centers. Bristow has noted that when the primary surgery is performed by an experienced surgeon, total cytoreduction is attained in up to 75% of cases of advanced ovarian cancer. Without such procedures as partial hepatectomy, peripheral pancreatectomy or splenectomy, total cytoreduction is possible in about 50% of the cases at most^(5,7,8). According to Bristow, it would be difficult to look for criteria of non-resectability in the case of advanced ovarian cancer as indications for a possible induction chemotherapy as the most important indices of non-resectability are the experience of the surgeon and the type of hospital where the primary surgery is performed^(7,8). According to this concept, the increase in the number of cases of primary cytoreduction requires extending the scope of the surgery in patients suffering from advanced ovarian cancer so that it encompasses not only the pelvis, but also the superior part of the abdominal cavity. Bristow et al. have demonstrated that even when an inoperable metastasis in the liver is left behind, cytoreduction may prolong the period of time of OS⁽¹⁶⁾. Angioli et al.

jamy brzusznej. Bristow i wsp. wykazali, że cytoredukcja nawet w przypadku pozostawienia nieoperacyjnego przerzutu w wątrobie także wydłuża całkowite przeżycie⁽¹⁶⁾. Angioli i wsp. stwierdzili, że zastosowanie otwartej laparoskopii pozwala odpowiednio zakwalifikować z wysoką czułością (około 96%) chore do leczenia chirurgicznego i uzyskać pełną cytoredukcję podczas pierwszego zabiegu⁽¹⁷⁾. Jednak wg Bristowa lepiej jest tworzyć ośrodki koncentrujące się na radykalnej chirurgii raka jajnika i doskonalić warsztat chirurgiczny niż poszukiwać sposobów do kwalifikacji do indukcyjnej chemioterapii⁽⁵⁾. Taka idea wynika z obserwacji, że umiejętności chirurga to cecha decydująca o resekcyjności. Guzy nieresekcyjne dla jednego chirurga mogą być i często są resekcyjne dla bardziej doświadczonego chirurga, nawet pracującego w tym samym ośrodku^(5,7,8), a zastosowanie indukcyjnej chemioterapii nie poprawia samo w sobie rokowania⁽⁶⁾. Prawdopodobieństwo wykonania pełnej cytoredukcji jest dwukrotnie większe w ośrodku referencyjnym^(7,8). Zdaniem Bristowa umiejętności chirurga w agresywnej chirurgii w górnym piętrze jamy brzusznej to niezależny czynnik predykcyjny przeżycia, podobnie takim czynnikiem jest wykonanie pełnej cytoredukcji podczas pierwotnej operacji^(5-8,13,16). Podsumowując, zamiast tworzyć subiektywne kryteria nieresekcyjności raka jajnika, należy opracować program zwiększenia dostępności do ośrodków doświadczonych w takiej rozległej chirurgii ginekologiczno-onkologicznej⁽⁸⁾. Według przyjętych obecnie standardów wykonanie pełnej cytoredukcji podczas pierwotnej operacji jest celem w leczeniu zaawansowanego raka jajnika^(5,8). Aby uzyskać poprawę dotychczasowego poziomu leczenia raka jajnika, Bristow zaproponował wprowadzenie do codziennej praktyki zasad koncepcji stałego poprawiania doświadczenia chirurgicznego zespołów zajmujących się leczeniem raka jajnika. Koncepcja ta, wzorowana na japońskiej koncepcji „kaizen”, zakłada w teorii sformułowanie standardu (za taki należy uważać w pełni radykalną chirurgię podczas pierwotnego leczenia), w drugim etapie realizacji tej koncepcji należy wdrożyć tę procedurę, a następnie, w etapie trzecim, stopniowo wprowadzać do niej ulepszenia⁽⁸⁾. W ten sposób podniesiony zostanie zakres doświadczenia chirurgicznego w zespołach zajmujących się leczeniem raka jajnika. Według Bristowa wobec niemożności przewidywania nieoperacyjności przypadków zaawansowanego raka jajnika na podstawie wyników badań obrazowych należy skupić się na zmianach organizacyjnych, tak aby zgrupować chorych w ośrodkach, w których doświadczenie zespołu zapewnia radykalną chirurgię. W ten sposób będzie można uzyskać ogólną poprawę wyników leczenia raka jajnika^(7,8). Cytoredukcja jest możliwa nawet w 90% przypadków, jednak warunkiem jest rozpoczęcie leczenia chirurgicznego w ośrodku mającym odpowiednie doświadczenie w tego rodzaju terapii, a prowadzić to leczenie powinien ginekolog onkolog z odpowiednim doświadczeniem w zakresie chirurgii wątroby, trzustki, śledziony i przepony⁽⁸⁾. W badaniu Scholza i wsp., którzy przeanalizowali wyniki

have noted that the use of open laparoscopy enables an appropriate qualification of patients for surgical treatment with high sensitivity (about 96% of them) and for attaining a complete cytoreduction from the first procedure⁽¹⁷⁾. However, Bristow suggests the creation of centers specializing in the radical surgery of ovarian cancer and in improving surgical technique rather than searching for ways to qualify patients for induction chemotherapy⁽⁵⁾. This idea stems from the observation that the skill of the surgeon is what determines resectability. Tumors considered non-resectable by one surgeon may be and often are resectable by another, more experienced surgeon, even one who is affiliated with the same center^(5,7,8) while implementing induction chemotherapy in itself does not improve the prognosis for the case⁽⁶⁾. The probability of achieving complete cytoreduction is two-fold higher when the procedure is performed in a reference center^(7,8). In Bristow's opinion, the surgeon's expertise in aggressive surgery of the upper abdomen is an independent predictive factor for survival; a similar such factor is the achievement of complete cytoreduction during primary surgery^(5-8,13,16). To sum up, rather than creating a subjective criteria for non-resectability of ovarian cancer, a program improving access to centers experienced in such an extensive gynecologic-oncologic surgery should be developed⁽⁸⁾. According to currently adopted standards, attaining complete cytoreduction during the initial surgery is the primary aim in the treatment of advanced ovarian cancer^(5,8). In order to improve on the present level of treatment for ovarian cancer, Bristow suggested that the concept of continuing to improve the surgical expertise of teams managing these patients in everyday clinical practice be implemented. This concept, based on the Japanese notion of “kaizen”, in theory implies the definition of a standard (radical excision upon initial surgery may be considered such a standard) first, then implementing the procedure, and finally, improving it gradually⁽⁸⁾. In this way, the scope of the surgical expertise should be raised. According to Bristow, as the inoperability of a particular case of late-stage ovarian cancer cannot be predicted beforehand based on the data provided by imaging studies, we should focus instead on organizational changes in order to group these patients in excellence centers, where the expertise of the entire team serves to ensure the most radical surgery possible. In this way, a general improvement in treatment outcomes in ovarian cancer will be attained^(7,8). Cytoreduction is possible in up to 90% of cases, but the prerequisite is starting surgical treatment at a center that has adequate expertise in this form of therapy, while the surgery itself should be performed by a gynecologist-oncologist experienced in surgery of the liver, pancreas, spleen, and diaphragm⁽⁸⁾. In the study by Scholz et al., who analyzed the outcomes in 101 patients with advanced ovarian cancer (FIGO stages IIIC and IV), the period of both PFS and OS were significantly longer in cases in which complete cytoreduction was achieved during the first surgery than in those cases in which this was

leczenia 101 chorych z zaawansowanym rakiem jajnika (wg FIGO IIIC i IV), wykazano, że PFS i OC są znacznie statystycznie dłuższe, gdy pełna cytoredukcja zostanie uzyskana podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego, w porównaniu z przypadkami, w których została ona osiągnięta dopiero podczas operacji interwałowej⁽¹⁸⁾. Autorzy wykazali, że interwałowa operacja jest związana z większą liczbą powikłań, wydłużeniem zabiegu i koniecznością częstszego przetaczania preparatów krwi i osocza w porównaniu z cytoredukcją przeprowadzoną podczas zabiegu pierwotnego. W grupie tych 101 chorych w 54% przypadków uzyskano całkowitą pierwotną cytoredukcję. Zabieg operacyjny trwał od 160 do 660 minut⁽¹⁸⁾. W grupie chorych przedstawionych w badaniu Aletti i wsp. mediana dla czasu takiego zabiegu wynosiła 257 minut⁽¹⁹⁾. Zabiegi obejmowały nie tylko usunięcie macicy i przydatków wraz z ogniskami raka, ale także usunięcie sieci (należy pamiętać, że resekcja sieci to także usunięcie jej części pomiędzy żołądkiem i poprzecznicą; niestety w wielu przypadkach sieć usuwa się tylko do poprzecznicy, a tego rodzaju modyfikacja wydaje się niewłaściwa w świetle prezentowanych wyników i zakresu leczenia chirurgicznego raka jajnika), przednią resekcję odbytnicy, usunięcie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych, usunięcie nacieków raka wraz z fragmentami jelita cienkiego z następowym zespoleniem, usunięcie zajętej przez naciek raka kąticy lub dalszych fragmentów jelita grubego z odpowiednimi zespoleniami, usunięcie otrzewnej ściennej (częściowo lub całkowicie), usunięcie śledziony, częściową resekcję wątroby (z lub bez usunięcia pęcherzyka żółciowego), usunięcie otrzewnej z przepony (w razie konieczności wraz z usunięciem fragmentu przepony i następową rekonstrukcją przepony i odpowiednim drenażem opłucnej). Jest zrozumiałe, że taki zabieg chirurgiczny jest związany ze wzrostem liczby powikłań w porównaniu z klasycznymi zabiegami, w tym nawet radykalnym usunięciem macicy. Powikłania po takim zabiegu to najczęściej: ARDS, krwotok, powstanie przetok, udar, splenektomia z powodu krwawienia śródoperacyjnego, rozejście zespołań w obrębie jelit⁽¹⁸⁾. Z danych z piśmiennictwa wynika, że tego rodzaju powikłania występowały u 25%, a nawet 43% przypadków. Wysoki odsetek powikłań krwotocznych dotyczy głównie usunięcia śledziony, niemniej najczęściej spotykane powikłania to rozejścia zespołań jelitowych. Śmiertelność po takich zabiegach chirurgicznych waha się od 2 do 3%⁽¹¹⁾. W badaniu Claytona i wsp. w grupie 129 chorych operowanych radykalnie podczas pierwotnego zabiegu w zaawansowanym raku jajnika powikłania wystąpiły w 38 przypadkach⁽¹¹⁾. Jednak taki poziom powikłań został zaakceptowany przez środowisko ginekologów onkologów i obecnie rekomendowana jest chirurgia *en bloc*, tak aby cytoredukcja była całkowita, a w obrębie jamy brzusznej i miednicy nie pozostawało żadne makroskopowe ognisko raka jajnika. Korzystny wpływ takiego rodzaju leczenia chirurgicznego na wydłużenie całkowitego przeżycia i wydłużenie okresu wolnego od wznowy został wykazany w wielu badaniach^(3,4,8,20).

achieved only by interval surgery⁽¹⁸⁾. These authors have demonstrated that interval surgery is associated with a greater number of complications, including longer operating time and an increased likelihood of blood transfusion and plasma preparations when compared with cytoreduction performed during the primary surgery. In this group of 101 patients, complete primary cytoreduction was achieved in 54% of the cases. The surgery lasted from 160 to 660 minutes⁽¹⁸⁾. In the group of patients presented by Aletti et al., the median duration of this type of surgery was 257 minutes⁽¹⁹⁾. The procedures encompassed not only hysterectomy and appendectomy with cancer foci, but also omentectomy (note that this also includes the excision of the omentum between the stomach and transverse colon; unfortunately, in many cases the omentum is excised only up to the transverse colon and, in view of the data presented, this modification appears inappropriate in the setting of the surgical treatment of ovarian cancer), the anterior excision of the rectum, pelvic and para-aortic lymphadenectomy, excision of cancer infiltrates together with segments of the invaded bowel wall with subsequent anastomosis, excision of the invaded caecum or other segments of the large bowel followed by appropriate anastomoses, the partial or total excision of parietal peritoneum, splenectomy, partial hepatectomy (with or without cholecystectomy), and excision of the diaphragmatic part of the parietal peritoneum (along with the adjacent part of the diaphragm and subsequent reconstruction of the diaphragm and pleural drainage, if necessary). Understandably, such an extensive procedure is associated with a higher complication rate compared with other classic procedures, even radical hysterectomy. The commonest complications following such a procedure include adult respiratory distress syndrome (ARDS), hemorrhage, development of fistulas, stroke, emergency splenectomy due to intraoperative hemorrhage, and the dehiscence of anastomoses of the bowels⁽¹⁸⁾. The data from the literature indicates that these types of complications developed in 25% or even up to 43% of the cases. The high rate of hemorrhagic complications is associated mainly with splenectomy, but the most frequent problem is dehiscence of anastomosis. The postoperative mortality rate ranges from 2 to 3%⁽¹¹⁾. In the study by Clayton et al., 38 patients in a group of 129 undergoing radical surgery at primary procedure for advanced ovarian cancer developed complications⁽¹¹⁾. This level of complication has, however, been accepted by the gynecologists-oncologists' community and the current recommendation is an *en bloc* surgery to ensure total cytoreduction without releasing any macroscopically visible cancer focus within the abdominal cavity and pelvis. The favorable effect of this type of surgical treatment on the length of time of both OS and PFS has been well documented in several studies^(3,4,8,20). Two issues remain open to discussion: the first concerns qualification for induction chemotherapy, as even the most experienced center lacks premises ensuring radical excision during the first surgery in all patients; the second concerns

W literaturze przedmiotu nadal otwarte pozostają dwa pytania. Pierwsze dotyczy kwalifikacji do indukcyjnej chemioterapii, gdyż nawet w najbardziej doświadczonym ośrodku brak jest obiektywnych przesłanek do zapewnienia radykalnej chirurgii podczas pierwszego zabiegu u wszystkich chorych. Drugie pytanie dotyczy roli systemowej limfadenektomii w leczeniu pierwotnego raka jajnika. Jest zrozumiałe, że usuwanie powiększonych węzłów chłonnych to element pierwotnej cytoredukcji (choć w wielu badaniach wykazano, że są one miejscem przerzutu nawet w 80% przypadków)^(21,22). Natomiast w zaawansowanym raku jajnika klinicznie niepowiększone węzły chłonne mogą być siedliskiem przerzutu nawet w 30-40% przypadków. Dlatego te dwa zagadnienie wymagają szczegółowego omówienia^(4,21,22).

SYSTEMOWE USUNIĘCIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH

Systemowe usunięcie węzłów chłonnych w leczeniu raka jajnika jest wykonywane zarówno w celu określenia pełnego stanu zaawansowania (*staging*), jak i jako działanie terapeutyczne^(23,24). Zastosowanie takich badań diagnostycznych, jak CT, NMR czy PET, nie pozwala adekwatnie do potrzeb klinicznych ocenić możliwości występowania przerzutów w węzłach chłonnych^(5-8,13). Podobnie badanie węzła wartowniczego nie uzyskało rekomendacji w terapii raka jajnika⁽²³⁾. Nawet w 30-40% przypadków chorych na raka jajnika w usuniętych niepowiększonych węzłach chłonnych można znaleźć przerzuty nowotworowe^(3,4,21,25). Systemowe usunięcia węzłów chłonnych zgodnie z najnowszymi rekomendacjami ESGO to usunięcie od 25 do 35 węzłów chłonnych miednicznych i od 12 do 25 okołoaortalnych/okołopróżniowych⁽²³⁾. Harter i wsp. opublikowali rezultaty badań nad systemowym usunięciem węzłów chłonnych, w których mediana usuniętych węzłów miednicznych wynosiła 35 (zakres od 8 do 92), a dla węzłów okołoaortalnych – 31 (od 4 do 82)^(21,25). Aletti i wsp. przedstawili wyniki analizy usunięcia systemowego węzłów chłonnych, w których mediana dla węzłów miednicznych wynosiła 25 węzłów, a dla okołoaortalnych – 13⁽¹⁹⁾. W raku jajnika możliwe jest określenie ryzyka występowania przerzutów do węzłów chłonnych na podstawie cech związanych z biologią nowotworu, wskazujących na duży potencjał danego guza do tworzenia przerzutów. Do tych cech zaliczamy: typ histologiczny, stopień złośliwości guza, rodzaj i charakter nacieków na otrzewnej, zakres wodobrzucha oraz poziom CA-125⁽²³⁾. Jednak dotychczas nie opracowano jednorodnego standardu określającego ryzyko wystąpienia przerzutów – standardu, który pozwoliłby trafnie kwalifikować chore do systemowego usunięcia węzłów chłonnych lub tylko ich selektywnego usunięcia. Tak jak wytłumaczenie potencjalnego związku pomiędzy powstawaniem przerzutów a daną cechą determinującą potencjał nowotworu do tworzenia przerzutów wykracza poza ramy tego przeglądowego manuskryptu, tak dla wyjaśnienia roli

the role of systemic lymphadenectomy in the treatment of primary ovarian cancer. It is understandable that excision of enlarged lymph nodes is a component of primary cytoreduction (even if several studies have demonstrated that they harbor cancer metastases in up to 80% of the cases)^(21,22). On the other hand, in advanced ovarian cancer, normal-appearing lymph nodes may contain cancer cells in 30-40% of the cases. Both these issues therefore require our attention^(4,21,22).

SYSTEMIC LYMPHADENECTOMY

Systemic lymphadenectomy in the treatment of ovarian cancer is performed both to determine the true extent of the disease (staging) and as a therapeutic action^(23,24). Diagnostic studies such as CT, MRI, and PET do not enable a reliable assessment of the presence of metastases within the lymph nodes, which would meet clinical requirements^(5-8,13). By the same token, a sampling of the “sentinel node” is not generally recommended in the treatment of ovarian cancer⁽²³⁾. Tumor metastases may be found in excised and apparently normal lymph nodes in up to 30-40% of patients with ovarian cancer^(3,4,21,25). According to the newest FIGO recommendations, systemic lymphadenectomy consists in the excision of 25-35 pelvic and 12-25 para-aortic/periantral lymph nodes⁽²³⁾. Harter et al. have published their results of systemic lymphadenectomy where the median number of excised nodes was 35 for pelvic nodes (range 8-92) and 31 for para-aortic (range 4-82)^(21,25). Aletti et al. have presented the results of analysis of systemic lymphadenectomy where the median number of excised pelvic nodes was 25 and that of para-aortic nodes 13⁽¹⁹⁾. In ovarian cancer it is possible to estimate the risk of lymph node metastases based on features associated with tumor biology indicating a high potential for dissemination. These features include: the histological type and grade, the type and extent of peritoneal infiltrates, the severity of ascites, and the CA-125 level⁽²³⁾. However, to date no uniform standard defining the risk of metastases has been developed. Such a standard would enable a reliable qualification of patients for systemic or selective lymphadenectomy. Explanation of the potential association of the development of metastases and a particular feature defining tumor predisposition to disseminate exceeds the scope of this review paper, while knowledge of the location of metastases appears crucial for the elucidation of the role of systemic lymphadenectomy in the surgical treatment of ovarian cancer. In the opinion of several authors investigating this issue, there are no premises for the selection of a group of lymph nodes with the greatest probability of finding tumor metastases⁽²³⁾. Benedetti Panici et al. have demonstrated the presence of metastases limited to pelvic nodes in only 5% of cases of early ovarian cancer, while metastases limited to para-aortic nodes were seen in only 9% of cases. Both groups of nodes were invaded in 6% of cases⁽²⁵⁾. In the study by Ayhan et al., including 203 cases of ovarian cancer in FIGO

systemowego usunięcia węzłów chłonnych w terapii chirurgicznej raka jajnika istotne wydaje się poznanie lokalizacji przerzutów. Według wielu autorów badających ten problem nie ma podstaw, aby wyselekcjonować grupę węzłów chłonnych, w której prawdopodobieństwo znalezienia przerzutów byłoby większe⁽²³⁾. Benedetti Panici i wsp. obecność przerzutów tylko w węzłach miedniczych wykazali w 5% przypadków wczesnego raka jajnika. Przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych zaobserwowano w 9%. W 6% przypadków przerzuty występowały jednocześnie w obu grupach węzłów⁽²³⁾. W badaniu Ayhana i wsp. (analiza dotyczyła 203 przypadków) w stadium zaawansowania raka jajnika FIGO III i IV przerzuty do węzłów chłonnych były obecne w 88,2% przypadków, w tym w 64% – przerzuty do okołoaortalnych węzłów chłonnych, a w 35% – przerzuty do węzłów miedniczych. Z kolei w raku jajnika w stadium zaawansowania FIGO I i II przerzuty do węzłów chłonnych obserwowano w 11,8% przypadków, z czego połowa to przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych, a połowa – tylko do węzłów miedniczych⁽²⁶⁾. W badaniu Hartera i wsp., w którym analizowano 120 przypadków raka jajnika w III i IV stadium zaawansowania wg FIGO, przerzuty do węzłów okołoaortalnych występowały w 48% przypadków, a do węzłów miedniczych – w 41% przypadków. Najczęściej przerzuty znajdowały się w regionie okołoaortalnym górnym i pomiędzy dużymi naczyniami. Trzydzieści dwa procent chorych miało przerzuty, chociaż węzły nie były powiększone^(21,22,25). W badaniu Aletiego i wsp. przerzuty w węzłach stwierdzono w 68% przypadków (analizowana grupa 119 przypadków w stadium IIIC i IV wg FIGO) – w 16% były to izolowane przerzuty do węzłów miedniczych, a w 5,5% – przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych⁽¹⁹⁾. W badaniu Scholza i wsp., opisanym szczegółowo powyżej, przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych zaobserwowano w 17% przypadków, a tylko do węzłów miedniczych – w 10%. Łącznie przerzuty do węzłów obserwowano w 37% przypadków⁽¹⁸⁾. W badaniu Morice'a i wsp., w którym przebadano grupę 100 chorych na raka jajnika leczonych chirurgicznie, we wczesnym przypadku raka 23% miało przerzuty do węzłów chłonnych. W tej grupie 13% przypadków to przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych, a 3% – tylko do węzłów miedniczych^(21,22,25,27). W badaniu Hartera i wsp. tylko pacjentki IA G1 nie miały przerzutów do węzłów, ale po wykluczeniu tej grupy w pozostałych wczesnych przypadkach raka jajnika (ograniczonych do miednicy) przerzuty były obecne aż w 17% przypadków, z czego połowa to przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych^(21,22,25). W badaniu Ayhana i wsp. w I stadium zaawansowania wg FIGO i w stopniu złośliwości G1 i G2 nie znaleziono przerzutów do węzłów chłonnych⁽²⁶⁾. Podobnie w badaniu Morice'a i wsp. w przypadkach wczesnego raka (FIGO IA) i dodatkowo G1 nie obserwowano przerzutów do węzłów chłonnych⁽²⁷⁾. Jednak informacja o stopniu złośliwości histologicznej (cecha G) nie jest dostępna podczas zabiegu pierwotnego. Trudno więc taką obserwację wykorzystać do decyzji o zakresie

stages III and IV, lymph node metastases were present in 88.2% of cases, including metastases to para-aortic lymph nodes in 64% and to pelvic nodes in 35% of cases. On the other hand, in cases of ovarian cancer at FIGO stage I and II, metastases to lymph nodes were present in 11.8% of the cases, half of which were to para-aortic nodes and half to pelvic nodes⁽²⁶⁾. In the study by Harter et al., analyzing 120 cases of ovarian cancer at FIGO stage III and IV, metastases to para-aortic lymph nodes were present in 48% of cases and to pelvic lymph nodes in 41%. Most often, the metastases were located in the superior para-aortic area and between large vessels. Moreover, 32% of patients had metastases despite not having enlarged lymph nodes^(21,22,25). In the study by Aletti et al., metastases to the lymph nodes were seen in 68% of cases (the analyzed group included 119 patients at FIGO stage IIIC and IV) while isolated metastases to pelvic nodes were seen in 16% of cases and to para-aortic nodes in 5.5%⁽¹⁹⁾. In the study by Scholz et al., already discussed in detail, metastases to para-aortic nodes only were seen in 17% of the cases, and in only 10% to the pelvic nodes. Overall, lymph node metastases were present in 37% of the cases⁽¹⁸⁾. In the study by Morice et al., including 100 patients with early-stage ovarian cancer undergoing surgical treatment, 23% of the patients had metastases to the lymph nodes. Among these, metastases to para-aortic nodes were present only in 13% and to pelvic nodes only in 3%^(21,22,25,27). In the study by Harter et al., only patients at FIGO stages IA G1 had no lymph node metastases, but upon exclusion of this group, other early cases of ovarian cancer (limited to the pelvis) metastases were present in up to 17% of cases, of which one-half concerned para-aortic lymph nodes^(21,22,25). In the study by Ayhan et al., at FIGO stage I G1 and G2, no lymph node metastases were found⁽²⁶⁾. Similarly, in the study by Morice et al. which included cases of early-stage cancer (FIGO stage IA G1), no metastases to the lymph nodes were documented⁽²⁷⁾. However, the information regarding histological malignancy grade (G feature) is not available during primary surgery, and therefore it would be impractical to use this information when deciding upon the scope of the excision of lymph nodes in the surgical treatment of ovarian cancer. Harter et al. have suggested that in the early clinical stages of the cancer, a second-look surgery may be considered after the determination of the histological malignancy grade ("Harter restaging")^(21,22,25). The above-presented results indicate unambiguously that para-aortic (including periantral) lymph nodes should be removed during this kind of procedure. Lack of indications for the isolated excision of pelvic lymph nodes, even in the early clinical stages of the cancer, is clearly visible^(21,22,25). The scope of systemic lymphadenectomy in ovarian cancer encompasses 4 groups of pelvic lymph nodes on either side (obturator, common iliac, internal iliac, and external iliac) and eight groups of para-aortic nodes (para-aortic superior, medial and inferior, periantral superior, medial and interior, and a group of nodes between large vessels). Such a procedure

usunięcia węzłów chłonnych w leczeniu chirurgicznym raka jajnika. Harter i wsp. zasugerowali, że we wczesnych postaciach raka można rozważać ponowną operację po określeniu stopnia złośliwości histologicznej – „restaging wg Hartera”^(21,22,25). Wyniki prezentowane powyżej wskazują jednoznacznie, że w przypadku takich operacji należy usuwać węzły okołoaortalne (w tym okołopróżniowe). Wyraźnie widoczny jest brak wskazań do izolowanego usuwania węzłów chłonnych miednicznych nawet we wczesnych stadiach rozwoju raka jajnika^(21,22,25). Zakres usunięcia systemowego węzłów chłonnych w raku jajnika obejmuje 4 grupy węzłów miednicznych po obu stronach (zasłonowe, biodrowe wspólne, biodrowe wewnętrzne, biodrowe zewnętrzne) oraz 8 grup węzłów okołoaortalnych (okołoaortalne górne, środkowe, dolne, okołopróżniowe górne, środkowe i dolne i grupę węzłów między dużymi naczyniami). Operacja taka rozpoczyna się od węzła Cloqueta, a kończy 1 do 2 cm powyżej odejścia tętnic nerkowych⁽²³⁾. Jest zrozumiałe, że tak rozległa operacja musi wiązać się z dużą liczbą powikłań, dlatego podjęto starania, by opracować kryteria kwalifikacji do takiego zabiegu. Jednak starania nie przyniosły zamierzonego efektu. Decyzja o usunięciu węzłów chłonnych selektywnym lub systemowym należy do operującego chirurga. Ponieważ przerzuty mogą występować w rakach wykraczających poza miednicę nawet w 80% przypadków^(3,4), w miarę możliwości należy podjąć decyzję o systemowym usunięciu węzłów chłonnych. Otwarte pozostaje pytanie o znaczenie usunięcia węzłów chłonnych dla przeżycia całkowitego oraz o sensowność tego zabiegu przy braku możliwości pełnej cytoredukcji. We wczesnej postaci raka usunięcie węzłów chłonnych to ważny, zaakceptowany przez środowisko ginekologów onkologów element działania doprowadzającego do jednoznacznego określenia stanu zaawansowania⁽²⁰⁾. Wykazano, że systemowe usunięcie węzłów chłonnych w tej grupie jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym wydłużającym przeżycie⁽²⁸⁾. Jednak, jak wykazano w licznych analizach, tylko 1/3 chorych w tym stadium zaawansowania poddaje się takiej procedurze. Przyczyn jest wiele, poczynając od braku chirurgicznego doświadczenia, a kończąc na komplikacjach. Wykonanie systemowej limfadenektomii w tych przypadkach pozwala na określenie rzeczywistego stanu zaawansowania, a także na uniknięcie niepotrzebnej chemioterapii⁽²³⁾. Włoskie badanie randomizowane wykazało w połowie pierwszej dekady XXI wieku, że systemowe usunięcie węzłów chłonnych we wczesnym raku wydłuża 5-letnie przeżycie, ale wynik ten nie był znamieny statystycznie. Natomiast znamieny statystycznie był w tym badaniu związek pomiędzy wykonaniem systemowego usunięcia węzłów chłonnych a spadkiem liczby wznów węzłowych⁽²³⁾. Benedetti Panici stwierdził, że systemowa limfadenektomia wydłuża PFS, zmniejsza liczbę nawrotów, ale nie wpływa znamiennie na OS⁽²³⁾. We wcześniejszych badaniach dotyczących systemowego usunięcia węzłów chłonnych w raku jajnika stwierdzono wydłużenie całkowitego przeżycia u chorych, u których wykonano systemowe

begins by the Cloquet node and ends 1-2 cm above the departure of renal arteries⁽²³⁾.

Such an extensive surgery must understandably be associated with a considerable number of complications; attempts were therefore made to develop criteria qualifying for this sort of procedure. These efforts, however, did not result in desired effects. The decision about performing selective or systemic lymphadenectomy is made by the operating surgeon. Types of cancer that spread beyond the pelvis develop metastases in up to 80% of cases^(3,4), and thus systemic lymphadenectomy should be undertaken, if possible. The impact of the lymphadenectomy on the length of the period of overall survival remains a matter of debate, as does the issue of the sense of such an undertaking when total cytoreduction is obviously impossible. In the early stages of cancer, the excision of lymph nodes is an important component of therapy, generally accepted by the gynecological-oncologic community and allowing an unequivocal clinical staging⁽²⁰⁾. Systemic lymphadenectomy in this group of patients proved to be an independent predictive factor prolonging the time period of survival⁽²⁸⁾. Nevertheless, as has been shown by several analyses, only 1/3 of patients at that stage of the disease lend themselves to such a procedure. The reasons are numerous, beginning with lack of surgical expertise and ending with complications. In such cases, the performance of systemic lymphadenectomy enables the determination of the true stage of the disease and precludes useless chemotherapy⁽²³⁾. An Italian randomized trial published around seven years ago revealed that systemic lymphadenectomy in the early stages of cancer may prolong the 5-year period of survival, but this result was not statistically significant. However, the correlation between systemic lymphadenectomy and the reduced number of nodal recurrences was statistically significant⁽²³⁾. Benedetti Panici stated that systemic lymphadenectomy both prolongs the time period of PFS and reduces the number of recurrences, though it does not significantly alter the length of time of OS⁽²³⁾. Early studies concerning systemic lymphadenectomy in ovarian cancer documented the prolongation of the time period of OS in patients undergoing systemic lymphadenectomy combined with total cytoreduction⁽²⁹⁾. This accords with the study by Abe et al. showing a beneficial effect of systemic lymphadenectomy in patients whose cancer is limited to the pelvis⁽³⁰⁾. Recently du Bois has reported that the excision of lymph nodes may have a therapeutic effect⁽³⁾. According to this author, systemic lymphadenectomy has an influence on the prolongation of the period of both PFS and OS. The procedure is particularly beneficial when it is combined with primary total cytoreduction⁽³⁾. In the study by Aletti et al., the time period of OS was prolonged in patients undergoing systemic lymphadenectomy combined with primary cytoreduction (residual cancer foci measuring less than 1 cm)⁽¹⁹⁾. Isonishi estimated treatment outcomes in a group of 98 patients with ovarian cancer at FIGO stages IIIC and IV. The scope of lymphadenectomy was observed to have a positive effect

usunięcie węzłów chłonnych razem z całkowitą cytoredukcją⁽²⁹⁾. Podobnie w badaniu Abe i wsp. wykazano korzyść z systemowego usunięcia węzłów chłonnych u chorych z rakiem ograniczonym do miednicy⁽³⁰⁾. Ostatnio du Bois stwierdził, że usunięcie węzłów chłonnych może mieć znaczenie terapeutyczne⁽³⁾. Według du Bois systemowe usunięcie węzłów chłonnych ma wpływ na wydłużenie PFS i OS. Zabieg ten przynosi korzyść szczególnie wtedy, gdy jest związany z pierwotną całkowitą cytoredukcją⁽³⁾. W badaniu Aletiego i wsp. zaobserwowano wydłużenie całkowitego przeżycia w przypadku wykonania systemowego usunięcia węzłów chłonnych u chorych, u których przeprowadzono pierwotną optymalną cytoredukcję (pozostawiono ogniska mniejsze niż 1 cm)⁽¹⁹⁾. Isonishi ocenił wyniki leczenia w grupie 98 chorych na raka jajnika w stadium zaawansowania IIIC i IV wg FIGO, stwierdzając korzystny wpływ zakresu usunięcia węzłów chłonnych na całkowitą długość przeżycia szczególnie w grupie chorych, u których wystąpiła chemiooporność⁽³¹⁾. Związek ten jest zrozumiały, gdy przyjmujemy zasady „konceptji sanktuarium”. Według niej ognisko przerzutu w węzle chłonnym jest niewrażliwe na chemioterapię w związku z ograniczonym przepływem krwi przez węzeł^(5-8,11,13). Dlatego pozostawiając przerzuty w nieusuniętych węzłach chłonnych, można według tej koncepcji przyczynić się do rozwoju chemiooporności. Jest więc jasne, że systemowe usunięcie węzłów chłonnych powinno stanowić element całkowitej cytoredukcji.

CHEMIOTERAPIA INDUKCYJNA I CHIRURGIA INTERWAŁOWA

Szerokie wprowadzenie indukcyjnej chemioterapii nie jest alternatywą dla pierwotnej całkowitej cytoredukcji. Bristow zasugerował nawet, że nie można na podstawie badań obrazowych przewidzieć resekcyjności zmiany⁽⁵⁾. Jak już wielokrotnie wspomniano, resekcyjność ta zależy głównie od doświadczenia ośrodka, w którym leczona jest chora, i od doświadczenia ginekologa onkologa^(5-8,13,16). Jakkolwiek Pomel i wsp. zaproponowali, by taką ocenę potencjalnej resekcyjności podejmować na podstawie laparoskopii lub laparotomii (zwiadowczej), wydaje się, że czynnik ludzki jest tak istotny, jak przedstawiają to w swoich badaniach Bristow i wsp.^(5-8,13,16,32-34) Bristow i wsp. przeprowadzili metaanalizę w grupie 1336 chorych poddanych chemioterapii indukcyjnej⁽⁶⁾. Pierwszy wniosek z tej metaanalizy to brak jednolitego protokołu kwalifikacji do chemioterapii indukcyjnej. W wielu przypadkach decyzja o zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej była niejednoznaczna, co może sugerować, że wynikała z obawy przed podjęciem radykalnego leczenia chirurgicznego. Początkowo wprowadzono chemioterapię indukcyjną jako alternatywę dla chorych, u których całkowita cytoredukcja nie była możliwa podczas pierwotnego zabiegu chirurgicznego. Niestety, w miarę jej rozpowszechniania w wielu przypadkach jest ona stosowana jako pierwszy etap leczenia, bez podejmowania wysiłku wykonania pełnej cytoredukcji podczas

on the prolongation of the OS period, particularly in those patients who developed chemoresistance⁽³¹⁾. Such a correlation is understandable in view of the “sanctuary concept” whereby metastatic focus within a lymph node is resistant to chemotherapy due to the limited blood perfusion of the node^(5-8,11,13). Leaving metastases in spared lymph nodes may therefore contribute to the development of chemoresistance. It is thus clear that systemic lymphadenectomy should be made a component of total cytoreduction.

INDUCTION CHEMOTHERAPY AND INTERVAL SURGERY

Widespread use of induction chemotherapy as an alternative for primary total cytoreduction may result in the period of survival being shortened. Bristow suggested too that even with imaging studies it can be impossible to predict resectability of the lesion⁽⁵⁾. As mentioned many times earlier, resectability depends mainly on the expertise of the treatment center and the skill of the gynecologist-oncologist^(5-8,13,16). Even when Pomel et al. suggested that such an estimate of potential resectability should be made based on laparoscopy or explorative laparotomy, it appears that the human factor is of paramount importance, as presented by Bristow et al. in their studies^(5-8,13,16,32-34). These authors have performed a meta-analysis on a group of 1336 patients undergoing induction chemotherapy⁽⁶⁾. The first conclusion from this meta-analysis pertains to the lack of a uniform protocol for qualifying a patient for induction chemotherapy. In many cases, the decision about the use of induction chemotherapy was ambiguous, suggesting that it stemmed from a fear of undertaking a radical surgical treatment. Initially, induction chemotherapy was introduced as an alternative for those cases in which total cytoreduction during the initial surgery was impossible. Unfortunately, as it became increasingly popular, it was used in many cases as a first-line treatment option without any effort to perform total cytoreduction during the first surgery. One of the papers included in the meta-analysis presents results indicating that only 24% of patients underwent interval surgery resulting in total cytoreduction after induction chemotherapy⁽⁶⁾. In such a case, the surgical effort was not sufficient. In most studies included in this meta-analysis, the decision about non-resectability and qualification for induction chemotherapy has been made based on the data from imaging studies. Objectively stated this is not a line of conduct to be recommended. In summary, Bristow et al. have concluded that induction chemotherapy does not affect the length of the time period of OS⁽⁶⁾. While the beneficial effect of primary surgical treatment on the length of time of PFS has been well documented, chemotherapy should not be an alternative for radical surgical treatment. Its use should be limited only to cases where attaining total cytoreduction during primary surgery appears impossible⁽⁵⁻⁷⁾. Such a decision, however, should be preceded by an attempt at surgical treatment by

pierwotnego zabiegu. W jednej z prac włączonych do metaanalizy przedstawiono wyniki, z których wynika, że tylko 24% chorych po indukcyjnej chemioterapii zostało poddanych interwałowej chirurgii doprowadzającej do całkowitej cytoredukcji⁽⁶⁾. W takim przypadku wysiłek chirurgiczny był niewystarczający. W większości włączonych do metaanalizy prac decyzja o nieresekcyjności i kwalifikacja do indukcyjnej chemioterapii była podejmowana na podstawie wyników badań obrazowych. Obiektywnie należy stwierdzić, że nie jest to metoda godna polecenia. W podsumowaniu Bristow i wsp. stwierdzili, że chemioterapia indukcyjna nie ma wpływu na długość całkowitego przeżycia⁽⁶⁾. W dobie udowodnionego w wielu badaniach korzystnego wpływu pierwotnego leczenia chirurgicznego na całkowite przeżycie chemioterapia nie powinna być alternatywą dla radykalnego leczenia chirurgicznego. Jej zastosowanie powinno być ograniczone tylko do przypadków, w których nie można uzyskać całkowitej cytoredukcji podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego⁽⁵⁻⁷⁾. Jednak taka decyzja powinna być poprzedzona próbą leczenia chirurgicznego przez doświadczony zespół ginekologów onkologów w ośrodku referencyjnym. Chemioterapia indukcyjna nie wpływa korzystnie na całkowite przeżycie⁽⁶⁾. W badaniu Shibata i wsp. wykazano, że zastosowanie indukcyjnej chemioterapii wiązało się ze skróceniem całkowitej przeżywalności w porównaniu z przypadkami leczenia adiuwantowego (choć różnica nie była znamienne statystycznie)⁽³⁵⁾. W badaniu Pfisterera i wsp. wykazano, że chirurgia interwałowa jest związana z mniejszą liczbą powikłań w porównaniu z pierwotną całkowitą cytoredukcją. Jednak wyniki leczenia tych chorych są gorsze niż w przypadku pierwotnej radykalnej chirurgii⁽³⁶⁾. Z kolei w badaniu Scholza i wsp. chirurgia interwałowa korelowała z większą liczbą powikłań i dłuższym czasem trwania zabiegu chirurgicznego⁽¹⁸⁾. Jeżeli chorym na raka jajnika zapewni się leczenie w ośrodkach referencyjnych, to odsetek chemioterapii indukcyjnej nie powinien przekraczać kilkunastu procent^(6,37).

PODSUMOWANIE

Leczenie raka jajnika to w pierwszej kolejności leczenie chirurgiczne. Zakres tego leczenia wykroczył poza miednicę – obecnie to chirurgia, dla której Scholz zaproponował termin *multivisceral resection* (*wielonarządowa pierwotna cytoredukcja*). Celem tego leczenia jest usunięcie wszystkich ognisk raka jajnika. Wydaje się, iż nieresekcyjność zależy głównie od doświadczenia chirurga i stopnia zajęcia naczyń kręzkowych górnych i wnęki wątroby^(5-8,13,16,18). Badania obrazowe nie znajdują zastosowania w określeniu resekcyjności zmian. Podobnie na podstawie ich wyników nie powinno się kwalifikować chorych do usunięcia węzłów chłonnych. Systemowe usunięcie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych to stały element leczenia chirurgicznego raka jajnika: 1) we wczesnych przypadkach raka jajnika – jako element określania stadium zaawansowania (*staging*); 2) w przypadku klinicznie dodatnich węzłów

an experienced team of gynecologists-oncologists at a reference center. Induction chemotherapy has no favorable effect on the length of time of OS⁽⁶⁾. The study by Shibata et al. has demonstrated that the use of induction chemotherapy was associated with a shortening of the length of time of OS for those patients when compared with patients undergoing adjuvant treatment, though the difference was not statistically significant⁽³⁵⁾. In the study by Pfisterer et al., interval surgery is associated with a smaller number of complications for the patient when compared with primary total cytoreduction. The treatment outcomes in these patients, however, are worse than those obtained after primary radical surgery⁽³⁶⁾. On the other hand, in the study by Scholz et al., interval surgery correlated with a greater number of complications and a longer surgical time⁽¹⁸⁾. If patients with ovarian cancer are treated in reference centers, the rate of induction surgery will not exceed a dozen percent or so^(6,37).

SUMMATION

The mainstay of treatment for ovarian cancer is surgical excision. The scope of this treatment far exceeds the natural boundaries of the pelvis. At present, this is a procedure best described with the term coined by Scholz: “multivisceral resection”. The aim of surgery is to eliminate all visible cancer foci. It would appear that non-resectability depends mainly on the expertise of the surgeon and the extent of the invasion of the bowels, superior mesenteric vessels, and bile ducts^(5-8,13,16,18). Imaging studies are not helpful in determining the resectability of lesions. Similarly, patients should not be qualified for lymph node excision based on their results alone. Systemic pelvic and para-aortic lymphadenectomy is an integral component of the surgical treatment for ovarian cancer: 1) as diagnostic adjunct enabling a reliable staging in early-stage cases; 2) as a component of cytoreduction in cases of clinically positive nodes; 3) as a prognosis-improving factor in patients after complete cytoreduction^(3,4,20). Primary radical treatment of ovarian cancer combined with systemic lymphadenectomy is a factor influencing the prolongation of the time period of both overall and recurrence-free survival.

– jako element cytoredukcji; 3) u chorych, u których wykonano całkowitą cytoredukcję – jako czynnik poprawiający rokowanie^(3,4,20). Pierwotne radykalne leczenie raka jajnika wraz z systemowym usunięciem węzłów chłonnych to czynnik wpływający na wydłużenie całkowitego przeżycia i przedłużenie okresu wolnego od wznowy.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Bristow R.E., Palis B.E., Chi D.S., Cliby W.A.: The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol. Oncol.* 2010; 118: 262-267.
- Griffiths C.T.: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1975; 42: 101-104.
- du Bois A., Reuss A., Harter P. i wsp.: Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1733-1739.
- du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. i wsp.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234-1244.
- Bristow R.E.: Predicting "unresectable" ovarian cancer: taking aim at a moving target. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 449-450.
- Bristow R.E., Eisenhauer E.L., Santillan A., Chi D.S.: Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 480-490.
- Bristow R.E.: Advanced cytoreductive surgery in gynecologic oncology. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114 (2 suppl.): S1-S2.
- Bristow R.E.: Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 1-3.
- Sugiyama T., Kamura T., Kigawa J. i wsp.: Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000; 88: 2584-2589.
- Oksefjell H., Sandstad B., Tropé C.: Ovarian cancer stage IIIC. Consequences of treatment level on overall and progression-free survival. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2006; 27: 209-214.
- Clayton R.D., Obermair A., Hammond I.G. i wsp.: The Western Australian experience of the use of en bloc resection of ovarian cancer with concomitant rectosigmoid colectomy. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 53-57.
- Kehoe S.: Primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 3: 199-202.
- Bristow R.E., Puri I., Chi D.S.: Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 265-274.
- Jaeger W., Ackermann S., Kessler H. i wsp.: The effect of bowel resection on survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 286-291.
- Goff B.A., Matthews B.J., Larson E.H. i wsp.: Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007; 109: 2031-2042.
- Bristow R.E., Peiretti M., Zanagnolo V. i wsp.: Transverse colectomy in ovarian cancer surgical cytoreduction: operative technique and clinical outcome. *Gynecol. Oncol.* 2008; 109: 364-369.
- Angioli R., Palaia I., Zullo M.A. i wsp.: Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 455-461.
- Scholz H.S., Tasdemir H., Hunlich T. i wsp.: Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIC and IV epithelial ovarian cancer: results and 5-year follow-up. *Gynecol. Oncol.* 2007; 106: 591-595.
- Aletti G.D., Dowdy S., Podratz K.C., Cliby W.A.: Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195: 1862-1868.
- du Bois A., Quinn M., Thigpen T. i wsp.: Gynecologic Cancer Intergroup; AGO-OVAR; ANZGOG; EORTC; GEICO; GINECO; GOG; JGOG; MRC/NCRI; NCIC-CTG; NCI-US; NSGO; RTOG; SGCTG; IGCS; Organizational team of the two prior International OCCC: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann. Oncol.* 2005; 16 suppl. 8: viii7-viii12.
- Harter P., Hilpert F., Mahner S. i wsp.: Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19 suppl. 2: S14-S17.
- Harter P., Sehouli J., Reuss A. i wsp.: Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 289-295.
- Benedetti Panici P., di Donato V., Plotti F. i wsp.: Role of lymphadenectomy in gynaecologic cancers. W: Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (red.): *Textbook of Gynaecological Oncology*. Güneş Publishing, Ankara 2010: 252-256.
- Kim H.S., Ju W., Jee B.C. i wsp.: Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2010; 20: 520-528.
- Harter P., Gnauert K., Hils R. i wsp.: Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007; 17: 1238-1244.
- Ayhan A., Gultekin M., Taskiran C. i wsp.: Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 400-404.
- Morice P., Joulie F., Camette S. i wsp.: Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and para-aortic lymphadenectomies and surgical implications. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 197: 198-205.
- Trimbos J.B., Parmar M., Vergote I. i wsp.: International Collaborative Ovarian Neoplasm 1; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 105-112.
- Crawford S.C., Vasey P.A., Paul J. i wsp.: Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8802-8811.
- Abe A., Furumoto H., Irahara M. i wsp.: The impact of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010; 36: 1023-1030.
- Isonishi S., Niimi S., Sasaki H. i wsp.: Drug sensitivity-related benefit of systematic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in optimally debulked stages IIIC and IV ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 647-652.
- Barton D.P., Pomel C.: Quality control in the surgical management of ovarian cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 502-504.

33. Zang R.Y., Jiang R.: Secondary cytoreductive surgery as standard of care for patients with recurrent epithelial ovarian cancer: con. W: Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (red.): Textbook of Gynaecological Oncology. Güneş Publishing, Ankara 2010: 503-505.
34. Pomel C., Jeyarajah A., Oram D. i wsp.: Cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Cancer Imaging* 2007; 7: 210-215.
35. Shibata K., Kikkawa F., Mika M. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: Survival benefit and prognostic factors. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13: 587-592.
36. Pfisterer J., Harter P., du Bois A.: Debulking surgery in advanced ovarian cancer: pro primary surgery. W: Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (red.): Textbook of Gynaecological Oncology. Güneş Publishing, Ankara 2010: 484-485.
37. Eitan R., Chi D.S.: Secondary cytoreduction in the treatment of recurrent ovarian cancer: pro. W: Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (red.): Textbook of Gynaecological Oncology. Güneş Publishing, Ankara 2010: 500-502.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.