

Nena Golob¹

Tarčno zdravljenje raka

Targeted Cancer Cell Therapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sistemsko zdravljenje, tarčna zdravila, monoklonska protitelesa, male molekule, neželeni učinki, stroški

Bolniki z rakom danes živijo dlje kot nekoč in bolj kakovostno. K temu je v večji meri prispeval multidisciplinarni pristop v diagnostiki raka – patohistološka diagnostika, molekularna in genetska tipizacija tumorja so ključni členi učinkovitega zdravljenja raka. Z omenjenimi disciplinami danes razpoznamo tarče in izdelamo vanje usmerjena zdravila (tarčna terapija) ter prepoznamo molekularne označevalce, ki nudijo podatke o agresivnosti in občutljivosti tumorja, torej o morebitnem izidu zdravljenja. S tarčnimi zdravili vplivamo na poznane biološke lastnosti tumorjev – na rastne dejavnike na površini celice ali na signalne poti – z namenom dolgotrajne zazdravitve napredovale bolezni ali pozdravitve rakave bolezni. V klinični praksi danes uporabljamo monoklonska protitelesa, ki delujejo na receptor za epidermalni rastni dejavnik in na receptor za žilni rastni dejavnik, ter majhne molekule, tirozin kinazne inhibitorje, ki zavrejo celične poti, ki vodijo v proliferacijo, izmik apoptozi in zasevanje tumorja. Ker delujejo tarčna zdravila na določeno tarčo v celici in ker so v tkivu različnih rakov prisotne iste tarče, se določena (ista) tarčna zdravila uporabljajo v zdravljenju različnih vrst rakov. Neželeni učinki tarčne terapije so v primerjavi s standardno kemoterapijo milejši. Ostaja pa še vedno vprašljiva in stvar razprave visoka cena takega zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: systemic therapy, targeted therapy, monoclonal antibodies, small molecules, side effects, expenses

Cancer patients today live longer and have a better quality of life. This is mainly due to a multidisciplinary approach in cancer diagnostics. A close collaboration between pathologists, who perform histopathological examination and molecular or genetic typization, is nowadays crucial for a proper treatment. These disciplines allow us to identify targets in cancer cells and direct targeted therapy directly to those targets. Molecular biology also gives us information regarding the aggressiveness and the sensitivity of the cancer treated. Targeted cancer therapy affects the biological properties of tumors-growth factors on the cell surface and the signal pathways-in order to provide a better quality of life of metastatic tumor patients or to cure cancer. In clinical practice today, we use monoclonal antibodies that act on the receptors for epidermal and vascular growth factors, and small molecules (tyrosine kinase inhibitors) that inhibit specific cellular pathways

¹ Nena Golob, dr. med., Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola; nenagolob@gmail.com

leading to proliferation, evasion of apoptosis and metastasis. Because targeted therapy is directed to a specific target in the cell and because the same target is present in various types of cancers, specific targeted cancer drugs are effective in treatment of various types of cancers. Side effects of targeted therapy are milder compared to those arising after chemotherapy. Nevertheless, the high price of this kind of therapy remains an open issue.

UVOD

Obdobje, ko smo bolnike z rakom zdravili izkustveno, je že dolgo mimo. Nekoč je tempo in način sistemskega zdravljenja raka ve boleznim narekoval predvsem anatomske obseg bolezni v času diagnoze. Zaradi takšnega pristopa so bili nekateri bolniki prekomerno sistemskega zdravljeni s hudimi neželenimi učinki. Marsikdo, ki bi bil danes agresivno zdravljen (glede na biološke značilnosti tumorja), pa tedaj sistemske terapije ni prejel. Danes je v zdravljenju raka ključen multidisciplinarni pristop. Znanje, pridobljeno s patološko-histološkimi tehnikami, in molekularna ter genetska tipizacija tumorja omogočajo zdravljenje, ki je čedalje bolj usmerjeno, uspešnejše ter z manj neželenimi učinki. Zadnji izsledki učinkovitosti (možnosti zazdravitve in pozdravitve) in varnosti (neželeni učinki) kažejo na to, da je sistemske – tarčno zdravljenje najbrž res terapija prihodnosti. V kombinaciji s kemoterapijo, radioterapijo in hormonskim zdravljenjem dosegamo čedalje boljši protitumorski učinek, predvsem v zgodnji fazi bolezni, rezultati pa pri zmanjšanju odpornosti raka proti zdravlilu niso popolnoma zadovoljivi, še manj pa glede zdravljenja napredovale bolezni (1–7).

SODOBNO ZDRAVLJENJE RAKA

Sodobno zdravljenje raka vključuje več pristopov – kirurško, obsevalno in sistemskega zdravljenje. Omenjene načine terapije lahko uporabljamo samostojno ali jih kombiniramo in tako bolnika zdravimo multimodalno. Medtem ko sta prva dva načina

zdravljenja usmerjena predvsem na bolezen, ki je lokalno omejena, je sistemskega zdravljenje raka nepogrešljivo pri lokalno napredovali in metastatski rakavi bolezni. Ker sistemska terapija prepreči delitev rakastih celic, njihov prodor v limfatični ali krvni obtok in zasidranje celic izven prvotne lege tumorja, je učinkovita bodisi pred kirurškim zdravljenjem (neoadjuvantna terapija) z namenom zmanjšanja tumorske mase bodisi po kirurški terapiji (adjuvantna terapija) kot dodatno zdravljenje mogočih mikrometastaz, nenazadnje pa tudi pri nadzoru napredovale bolezni (2, 3).

V sistemske terapije uporabljamo štiri skupine zdravil, in sicer klasične kemoterapevtike, hormonska zdravila, imunomodulatorje ter tarčna zdravila. Klasični kemoterapevtiki učinkujejo predvsem na sintezo makromolekul – DNA, RNA in beljakovin. Poseben način zdravljenja je hormonska terapija, kjer hormoni ali hormonski antagonisti z učinkovanjem na avtokrine in parakrine rastne dejavnike preprečujejo tvorbo hormonov ali njihovo delovanje, zavirajo hipotalamo-hipofizno os in delujejo na maligne celice, ki so ohranile odzivnost na hormonski nadzor celične proliferacije (1–3). Nova dognanja v biologiji raka so ključno prispevala k razvoju imunomodulatorjev in tarčnih zdravil. S temi zdravili poskušamo doseči nadzor nad rastjo, prodiranjem in metastaziranjem rakavih celic. S temi učinkovinami torej zaviramo receptorje za rastne dejavnike, preprečujemo delovanje onkogenov, zaustavljamo celični cikel, celice spreobrnemo v stanje,

ko je spet možna apoptoza, zaviramo angiogenezo in uničujemo nekatere tumorske celice. Tarčna zdravila, za razliko od ostalih, specifično učinkujejo na molekule, ki nastajajo izključno v tumorskih celicah ali pa se v le-teh drugače izražajo (4, 5).

Tarčna zdravila

Tarčna zdravila so tista zdravila, ki načeloma delujejo na natančno določene tarče v rakavi celici. Selektivnost za tarčo naj bi bil največji adut tovrstnega zdravljenja, ki za razliko od preostalih načinov zdravljenja povzroča manj neželenih učinkov.

Idealna tarčna molekula mora biti prisotna le v rakasti celici in mora biti pomembna za vzdrževanje malignega fenotipa. Poznamo več različnih prijemališč, kjer tarčno zdravljenje deluje, in posledično več vrst tarčne terapije. Zdravljenje s tarčnimi zdravili je lahko usmerjeno v delovanje posameznih molekul ali celičnih signalnih poti. S tarčno terapijo skušamo tako bodisi znova vzpostaviti normalno delovanje okvarjene molekule oz. poskušamo preprečiti njeno delovanje bodisi poskušamo delovati na celične signalne poti, ki so v tumorski celici navadno prekomerno izražene in ki vodijo v nenormalno proliferacijo, preživetje tumorskih celic, zasevanje in tvorbo tumorskega žilja (1–5, 7).

Zdravljenje s tarčno terapijo je lahko usmerjeno tudi proti malignemu fenotipu, pri čemer je propadanje celic pretežno rezultat nespecifičnih mehanizmov delovanja. Tovrstne terapije vključujejo monoklonska protitela, imunotoksine, imunoknjugate in cepiva (3).

Zdravljenje, usmerjeno v delovanje molekul ali celičnih signalnih poti

Signalno pot sproži vezava liganda na receptor celice. Pomembni sta predvsem dve skupini receptorjev na površini celic, to sta receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR, imenovan tudi ErbB ali Her) in

receptor za žilni rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR). Receptorje sestavljajo zunajcelični, medmembranski in znotrajcelični del. Vezava liganda na del molekule zunaj celice sproži signalno pot.

Da bi preprečili vezavo liganda in sprožitev signalne poti, se tarčna terapija poslužuje dveh terapevtskih možnosti – monoklonskih protiteles in malih molekul. Monoklonska protitelesa so biološka zdravila, pridobljena z rekombinantno tehnologijo, ki reverzibilno ali ireverzibilno zasedejo določen receptor na površini celic ali se vežejo z njegovim ligandom in prekinejo določeno signalno pot. Če se vežejo na EGFR, blokirajo signalne poti, odgovorne za maligni fenotip celice. Če se vežejo na VEGFR, zavirajo nastanek žilja. Deaktivacijo signalne poti lahko povzroči tudi vezava malih molekul, ki preprečijo fosforilacijo receptorja ali znotrajcelične komponente, ki deluje kot tirozin kinaza (1–5).

Glede na tip tarče tarčna terapija deluje na (3):

- signalne poti,
- angiogenezo s tarčnimi molekulami, vpletenimi v regulacijo angiogeneze – žilni rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF),
- razgradnjo proteinov preko ubikvitin-proteasomske poti (bortezomib v terapiji plazmocitoma),
- modulacijo imunskega odziva s talidomidom (v terapiji multiplegga mieloma) in derivati talidomida, ki so manj nevrotoksični in trombogeni (lendalidomid – terapija plazmocitoma in mielodisplastičnega sindroma),
- modulacijo genske ekspresije z retinoidi in
- histonsko acetilazo, ki jo vorinostat zavira in tako povzroči zaustavitev celičnega ciklusa in apoptozo (terapija za kožni T-celični limfom).

Tarčna terapija, usmerjena na signalne poti, deluje na tri načine:

- preprečuje vezavo liganda na receptor (z zdravili, ki delujejo na zunajcelično komponento družine receptorjev EGFR, in zdravili, ki delujejo na tirozin kinazno komponento družine receptorjev EGFR),
- zavira receptorske proteinske kinaze in
- inhibira znotrajcelične signalne proteine.

Preprečitev vezave liganda na receptor na površini celice dosežemo z uporabo monoklonskih protiteles, ki so specifično usmerjena proti zunajceličnim delom membranskih proteinov in ki blokirajo tarčni receptor ter preprečijo njegovo delovanje pri prenosu signalov v jedro.

EGFR je skupina proteinov, ki vključuje vsaj štiri receptorje – EGFR1, Her2/neu (ErbB2), Her3 (ErbB3) in Her4 (ErbB4). Tarčna terapija je na svoj značilen način uperjena proti vsem štirim receptorjem. Vezava liganda na receptor povzroči aktivacijo znotrajceličnega dela kinaze in fosforilacijo receptorja ter posledično proliferacijo celice. Na to signalno pot delujejo bodisi monoklonska protitelesa, ki zavirajo delovanje receptorjev, bodisi male molekule, ki zavirajo tirozin kinazno aktivnost receptorjev (1, 3). Vezava liganda epidermalnega ravnega dejavnika (angl. *epidermal growth factor*, EGF) in transformirajočega ravnega dejavnika α (angl. *transforming growth factor \alpha*, TGF- α) na receptor aktivira EGFR1. Ta se povečano izraža v 50–70 % rakov pljuč, dojke in širokega črevesa (1, 3). Cetuximab je monoklonsko protitelo, ki se z večjo afiniteto veže na EGFR1 kot na EGF ali TGF- α . Uporabljamo ga pri zdravljenju napredovalega raka širokega črevesa. Panitumumab je v celoti humanizirano protitelo za zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa, ledvic in drobnoceličnega raka pljuč. Obe tarčni zdravili podaljšata celokupno preživetje in obdobje, ko ni napredovanja bolezni. Predvsem sta učinkoviti pri bolnikih z mutacijo ras (4, 5).

Povečano izražanje gena HER2 najdemo pri epiteljskih rakih (široko črevo, trebušna slinavka, genitourinarni raki in dojka). Čezmerno izražanje receptorjev Her2 povzroča zavoro apoptoze in pospešeno proliferacijo celic. Transtuzumab je humanizirano himerno monoklonsko protitelo, ki se veže na epitop receptorja Her2 (1). Uporabljamo ga kot adjuvantno zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojke in za zdravljenje metastatske bolezni (2, 4, 6, 8).

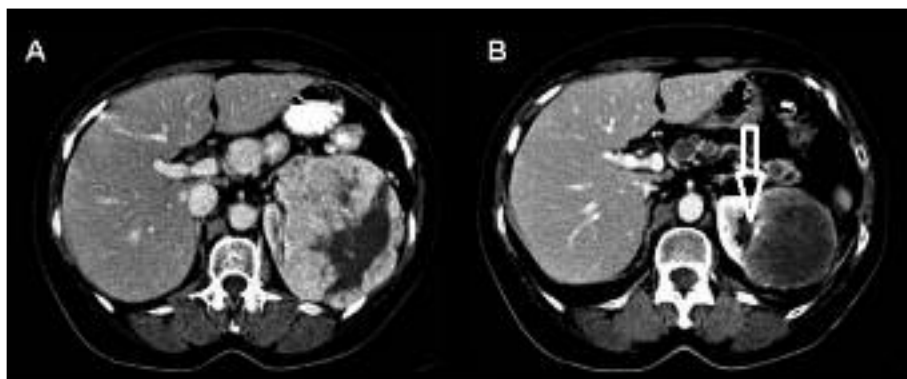
VEGF so skupina beljakovin, ki regulirajo angiogenezo. Čezmerno delovanje VEGF so dokazali pri raku pljuč, dojke, gastrointestinalnem stromalnem tumorju, raku jajčnikov in ledvic. Na to signalno pot lahko bodisi delujemo z monoklonskimi protitelesi bodisi z malimi molekulami. Bevacuzimab je humanizirano mišje monoklonsko protitelo proti VEGF. Z vezavo na VEGF prepreči, da bi se rastni dejavnik vezal na svoj receptor, in tako zavre angiogenezo. Uporabljamo ga v zdravljenju metastatičnega raka širokega črevesa (v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo – bevacuzimab kratkotrajno pospeši prekrvitev skozi tumor), dojke, nedrobnoceličnega raka pljuč in ledvic (1, 3).

Pomembna tarča za tarčna zdravila je tudi receptorska tirozinska kinaza. Receptorske tirozinske kinaze so glikoproteinski receptorji z zunajceličnim vezalnim delom, medmembranskim delom in znotrajceličnim delom s katalitično in z regulatorno regijo. Avtofosforilacija receptorske kinazne regije sproži prenos signalov do jedra, kar privede posledično do celične delitve, apoptoze, migracije, adhezije in stimulacije angiogeneze. Ker so receptorske tirozinske kinaze pogosto mutirane in prekomerno izražene, je tarčna terapija z malimi molekulami ena obetavnejših oblik zdravljenja raka. Nedrobnocelični rak pljuč se predstavlja v različnih histomorfoloških oblikah, ki jih opredeljujejo različne genetske lastnosti. Mutacija EGFR, prisotna v adenokarcinomu pljuč, je glede na etiopatogenezo in

tumorsko biologijo svojevrstna podvrsta omenjenega raka. Erlotinib je mala molekula, ki deluje kot reverzibilni selektivni zaviralec EGFR. Zavira znotrajcelično fosforilacijo tirozinske kinaze in tako inhibira celično proliferacijo in angiogenezo. V veliki klinični raziskavi je erlotinib v primerjavi s placebom podaljšal preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč. Gefitinib je tirozin kinazni inhibitor, ki prav tako deluje prek EGFR (1, 3). Tako prvi kot drugi sta dokazano superiorna standardni terapiji s platino pri bolnikih z metastatskim EGFR-pozitivnim pljučnim rakom. Zadnje raziskave kažejo, da imajo največjo korist zdravljenja z erlotinibom in gefitinibom bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki izražajo ligand 1 za programirano celično smrt (angl. *programmed cell death-ligand 1*, PD-L1). To je eden izmed dveh poznanih ligandov, ki se vežejo na receptor, ki inhibira T-celični receptor. Ocenjujejo, da bolniki z omenjenim izražanjem v večji meri odgovorijo na zdravljenje, imajo daljši interval do napredovanja bolezni in skoraj dvakrat daljše celokupno preživetje (9). Terapevtski učinek omenjenih zdravil zavrača primarna ali pridobljena rezistenca na zdravili. Rezistenco, ki nastopi v povprečju po 9–13 mesecih uporabe tirozin kinaznih inhibitorjev prve generacije, je možno

premostiti z uporabo ireverzibilnega inhibitorja, afatiniba (10). Erlotinib v kombinaciji z gencitabinom podaljša preživetje lokalno napredovalega raka trebušne slinavke (1, 3, 4, 5).

Sunitinib je tirozin kinazni inhibitor receptorja za trombocitni rastni faktor (angl. *platelet derived growth factor receptor*, PDGFR) α in β , VEGFR, receptorja za dejavnik c-Kit, receptorja za Fms-podobno tirozinsko kinazo in onkoproteina RET. Protitumorsko delovanje sunitiniba je večplastno, saj zavira tako proliferacijo kot angiogenezo. Je eno prvih sistemskih zdravil, učinkovitih pri raku ledvic. V primerjavi s standardnim zdravljenjem z interferonom terapija s sunitinibom značilno podaljša srednje preživetje za šest mesecev (11). Na zdravilo dobro odgovori polovica zdravljenih bolnikov. Zazdravitve trajajo navadno več kot leto dni. Bolniki, zdravljeni s tem zdravilom, imajo tudi značilno daljše celokupno preživetje. V študiji COMPARZ, kjer so primerjali popolni odgovor, delni odgovor, napredovanje bolezni, srednje preživetje brez napredovanja bolezni in srednje skupno preživetje bolnikov, ki so prejeli sunitinib, z bolniki, ki so prejeli pazopanib, so zaključili, da je pazopanib, tudi glede neželenih učinkov, enakovreden sunitinibu, in torej tudi učinkovita terapija metastatskega



Slika 1. A – primarni svetlocelični karcinom desne ledvice, B – isti primarni svetlocelični karcinom desne ledvice po dveh ciklih terapije s sunitinibom, vidna je zmanjšana tumorska masa z nekrozo (16).

svetloceličnega raka ledvic (angl. *metastatic renal cell carcinoma*, mRCC) (11–15). Sorafenib, tudi tirozin kinazni inhibitor, je učinkovit pri raku ledvic in deluje podobno kot sunitinib na več tarč. Sorafenib je v primerjalni študiji z interferonom celokupno preživetje podaljšal za štiri mesece. Lapatinib je tirozin kinazni inhibitor, ki deluje na dva EGFR, in sicer Her1 in Her2. Učinkovit je pri zdravljenju metastatskega HER-2-pozitivnega raka dojke (1, 3, 4).

Tarčna terapija, usmerjena na signalne poti, lahko inhibira znotrajcelične signalne proteine, delujoče znotraj mreže med seboj povezanih signalnih poti, ki prenašajo informacijo od receptorjev do jedra. Večina teh proteinov so nerekceptorske kinazne narave. Med nerekceptorske citoplazemske tirozinske kinaze sodijo src (proto-onkogen tirozin proteinska kinaza sarkoma), abl (Abelson murinski levkemični viralni onkogeni homolog) in JAK (Janus kinaza). Serinske/treoninske kinaze so raf (angl. *rapidly accelerated fibrosarcoma*, hitro pospešen fibrosarkom), Akt oz. PKB (protein kinaza B) in MEK (mutagen aktivirajoča proteinska kinaza). Tarčna zdravila – male molekule, ki delujejo na znotrajcelične signalne proteine in proteinske kinaze, lahko delujejo na več tarč sočasno. Ker so njihove tarče lahko tudi receptorske kinaze, jih opredelimo tudi kot zaviralce receptorskih kinaz.

Imatinib je tarčno zdravilo, ki je najdlje v klinični uporabi. Deluje na več tarč. Večletne zazdravitve so zabeležili pri obolelih z gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji. Učinkuje pri bolnikih z Bcr-Abl (kromosom Philadelphia) pozitivno kronično mieloično levkemijo in z Bcr-Abl-pozitivno akutno limfoblastno anemijo. Bcr-Abl-fuzijski protein nastane kot posledica translokacije med genoma BCR in ABL-1. Nastane fosforiliran protein, ki z aktivacijo signalnih poti privede do maligne transformacije celice. Imatinib se veže na Abl-1, zavre Bcr-Abl-tirozinsko kinazo in tako sproži apoptozo celic (1, 3, 4, 17).

Metastatski melanom ima slabo prognozo, srednje preživetje po postavitvi diagnoze ocenjujejo med 8 in 18 meseci. Dakarbazin je bil doslej edini priznani kemoterapevtik, ki je učinkoval v sedem do dvanajst odstotkih in podaljšal preživetje med 5,6 in 7,8 meseci. 40–60 % melanomov nosi mutacijo v BRAF (substitucijo glutamata za valin na kodonu 600 – BRAF V600E), ki vodi v aktivacijo signalne poti z mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAPK). Vemurafenib, mala molekula, je močni inhibitor mutiranega BRAF in podaljša tako celokupno preživetje kot tudi obdobje brez napredovanja bolezni. Podobno se je tudi dabrafenib, drugi inhibitor kinaze BRAF, pokazal kot učinkovitejše zdravilo v primerjavi s kemoterapevtikom dacarbazinom pri bolnikih z napredujočim melanomom (18, 19).

Signalne poti tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mechanistic target of rapamycin*, mTOR) vplivajo na celično proliferacijo, preživetje, gibljivost, transkripcijo in na sintezo beljakovin. Sirolimus je uporabljen kot imunosupresivna terapija proti zavrnitvi organa. Temsirolimus, analog sirolimusa, se veže na imunofilin. Nastali kompleks zavre mTOR-kinazo, kar ustavi celični cikel v fazi G1. Uporablja se pri zdravljenju raka ledvic. Omenjeni zdravili ustavita celični cikel in inhibirata tvorbo žilja zaradi zmanjšane sinteze VEGF. Ima precejšnje nezaželene učinke: razvoj hiperglikemije, holesterolemije, lipidemije, anemije in levkopenije. V gastrointestinalnem traktu najpogosteje beležimo nastanek mukozitisov. Everolimus se uporablja tudi v terapiji svetloceličnega karcinoma ledvic. Podaljša obdobje brez napredovanja bolezni po ali ob terapiji z inhibitorji VEGF (1, 3, 4, 17).

Zdravljenje, usmerjeno proti malignemu fenotipu

Monoklonska protitelesa reverzibilno ali ireverzibilno zasedejo natančno določen receptor ali pa se vežejo z njegovim ligan-

dom in tako prekinajo določeno signalno pot. Lahko delujejo samostojno, lahko so konjugirana s celičnimi toksini, radionukliidi ali imunotoksini.

Rituksimab in alemtuzumab sta protitelesi proti beljakovinom na površini limfocitov. Rituksimab uporabljamo za zdravljenje B-celičnega CD20-pozitivnega ne-Hodgkinovega limfoma. Alemtuzumab uporabljamo za zdravljenje B-celične kronične limfatične levkemije. Gentuzumab je humanizirano protitelo, konjugirano s citotoksično snovjo, ki poškoduje DNA. Učinkovit je pri CD33-pozitivni mieloični levkemiji. Ibritumomab je mišje monoklonalno protitelo, konjugirano s tiuksetanom, ki helira β -sevalec itrij 90. Deluje posredno citotoksično ali neposredno z radioterapijo. Učinkovit je pri B-celičnih CD20-pozitivnih ne-Hodgkinovih limfomih. Denilevkin je imunotoksin, učinkovit pri kožnem T-celičnem limfomu (3).

Imunomodulatorji so snovi, ki spremenijo imunski odziv gostitelja na rakavo celico. V to skupino zdravil sodi onkološka podporna terapija, ki deluje na kostni mozeg. Med ta zdravila prištevamo: mieloidno-monocitne rastne dejavnike (granulocitni rastni dejavnik, granulocitni-makrofagni rastni dejavnik) in megakariocitne rastne dejavnike (interlevkin-11 (IL-11)) (20–22). Imunomodulatorji so načeloma interlevkini in interferoni. Interlevkin-2 (IL-2), ki ga izločajo aktivirane T-celice, povzroča proliferacijo T-limfocitov in aktivira naravne celice ubijalke. Zaradi hude toksičnosti se ga uporablja le izjemoma pri melanomu in raku ledvic. Interferone izločajo aktivirane T-celice, sicer kot odgovor na virusno okužbo. Interferon alfa (IFN- α) je edini v klinični uporabi za zdravljenje dlakastocelične levkemije, melanoma, nekaterih limfomov in z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma.

IZBIRA NAČINA ZDRAVLJENJA RAKAVE BOLEZNI V OBDOBJU TARČNE TERAPIJE IN POJAV REZISTENCE NA ZDRAVLJENJE

Tarčna zdravila so nedvomno doprinesla napredek v zdravljenju onkoloških bolnikov – v celokupnem preživetju, dolžini obdobja brez napredovanja bolezni in kakovosti življenja. Kljub temu pa še vedno ni povsem jasno, katero je optimalno zdravljenje za posameznega rakavega bolnika. Vsekakor je zelo pomembno opredeliti najboljše sosledje zdravljenj in preprečiti, kolikor se le da, neželene učinke. Zdravljenje je treba čim bolj prilagoditi bolniku. Nujni so obdobjni pregledi, kjer s slikovno diagnostiko ocenimo odgovor tumorja na zdravljenje. Redno je treba spremljati krvno sliko in biooznačevalce. Na podlagi omenjenega, anamneze in kliničnega pregleda se odločamo, kako nadaljevati z zdravljenjem (16, 17).

Karcinom ledvičnih celic, ki zraste znotraj celic ledvičnega korteksa, predstavlja 80–85 % primarnih ledvičnih neoplazem. Ko je bolezen lokalizirana, je operacija prva izbira zdravljenja. Da bi izboljšali učinek operacije, bolnikom ponudimo še adjuvantno imunoterapijo.

Žal je večina tumorjev ledvic dolgo asimptomatskih, zato diagnozo bolezni redko postavimo pred napredovanjem bolezni. Napredovalo bolezen označi invazija tumorja čez fascijo Gerota in/ali metastaziranje (23). Izbira načina zdravljenja mRCC temelji na histologiji. Če v tumorski masi prevladajo svetle celice, mRCC zdravimo na podlagi prognostične skupine, razširjenosti bolezni in prisotnosti oziroma odsotnosti primarne tumorske mase. Bolnike z mRCC razvrstimo v tri prognostične skupine (ugodna, srednje ugodna in neugodna) na podlagi šestih napovednih vrednosti: performans status Karnofsky, manj kot leto dni med diagnozo in pričetkom zdravljenja, stopnja anemije, hiperkalcemija, nevtrofilija in trombocitoza (22). Napredovali tumorji so večinoma inoperabilni, zato se v teh primerih

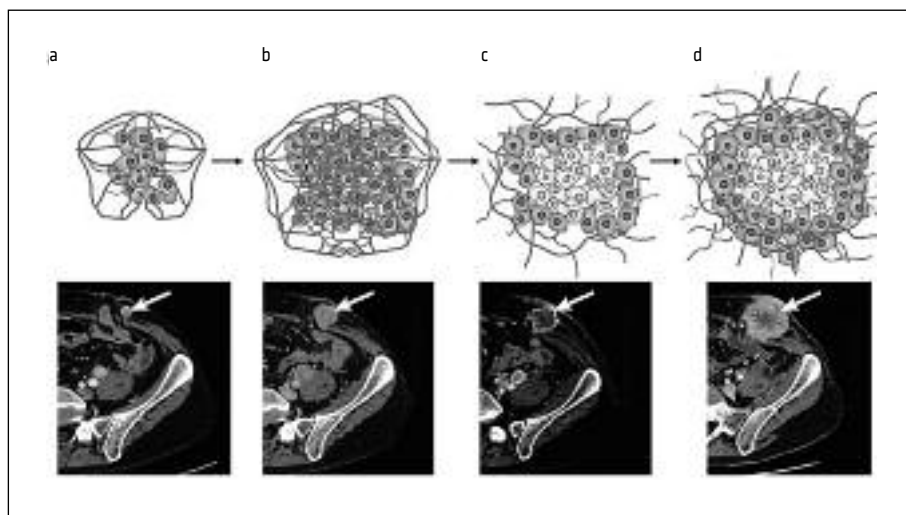
odločimo za imunoterapijo (IL-2, IFN- α) oz. za tarčno terapijo, ko bolniki niso kandidati za citokine. Terapija drugega reda predvideva inhibitorje VEGF, ko bolezen pri zdravljenju s citokini napreduje, oz. inhibitorje mTOR pri bolnikih, ki so napredovali ob uporabi inhibitorjev VEGF. Molekularno pot VEGF lahko oškodujemo z malimi molekulami, inhibitorji tirozinskih kinaz (sunitinib, pazopanib), ki blokirajo znotrajcelično domeno VEGFR, in z monoklonskimi protitelesi (bevacizumab), ki se vežejo na krožeče VEGF in preprečijo njihovo vezavo na VEGFR (23). Na podlagi današnjih izsledkov in znanja sta sunitinib in pazopanib obe enako učinkoviti in med seboj zamenljivi zdravili pri bolnikih z mRCC (12).

Čeprav je sunitinib že nadgradnja malih molekul, ki inhibirajo tirozinsko kinazo, saj za razliko od večine vpliva na več tarč in ni odvisen od prenašalnih beljakovin za topljenje (angl. *solute carrier*, SLC), se pojavi sčasoma tudi rezistenca nanj, se pravi, da zdravljenje postane neučinkovito in

bolezen napreduje. Mehanizmi nastanka rezistence na sunitinib (ne na ostala tarčna zdravila) nam še niso povsem jasna. Ena izmed možnosti nastanka rezistence na vse skupine inhibitorjev tirozinske kinaze je razvoj tumorskih vzporednih signalnih poti (4).

Spremembe v signalizaciji in posledično delovanju receptorja Her-2 naj bi v primeru tumorja dojke povzročale rezistenco na zdravljenje s transtuzumabom. Podobno naj bi bil razlog rezistence na tarčna zdravila, usmerjena v EGFR, v tvorbi odvoda zaradi pomnožitve protoonkogenega MET, ki poveča verjetnost celičnega preživetja.

Tudi mehanizmi rezistence monoklonskih protiteles so slabo poznani. Znano je, da je mutacija KRAS pri raku debelega črevesa pomemben napovedni dejavnik zdravljenja s cetuksimabom. Ve se še, da pri bolnicah z rakom dojke, ki imajo veliko podvojitev HER2 in sprva odgovorijo dobro na zdravljenje s transtuzumabom, navadno bolezen napreduje po letu dni terapije.



Slika 2. Razvoj rezistence na sunitinib (24). a – pred pričetkom zdravljenja: subkutana dobro vaskularizirana metastaza karinoma ledvičnih celic (puščica), b – rezistenca na zdravljenje z interferonom: stimulacija angiogeneze in izboljšanje pretoka krvi znotraj tumorske mase (metastaze) ter posledična homogena rast metastaze, c – zdravljenje s sunitinibom: sunitinib povzroči centralno nekrozo metastaze in okvaro predhodno novonastalega žilja; ostanek žilja je viden le še na obrobju metastaze, d – rezistenca na sunitinib: tumor ponovno zraste na račun dobre prekrvitve iz preostanka žilja na obrobju metastaze.

Področje rezistence ostaja še zelo neraziskano (4, 25).

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA RAKA

Vse oblike sistemske terapije spremljajo neželeni učinki. Na njihov pojav vpliva vrsta, odmerek in način metabolizma zdravila ter medsebojno delovanje specifične onkološke terapije z bolnikovo redno terapijo (za kronične bolezni). Na pojavnost neželenih učinkov vplivajo še značilnosti bolnika – stanje zmogljivosti, starost, razširjenost bolezni, infiltracija kostnega mozga in pridružene bolezni. Neželeni učinki lahko nastopijo takoj ob aplikaciji (akutno), po nekaj dneh (subakutno) in zapoznelo (kasno). So različnih stopenj pojavljanja, ki jih številčno opredeljujemo z 0–4. Neželeni učinki so redko tako hudi (tretje in četrte stopnje), da je treba zaradi njih zdravljenje prekiniti.

Številna tarčna zdravila se presnavljajo prek encimskih citokromskih sistemov v jetrih. Ker se tudi še marsikatera druga zdravila presnavljajo na podoben način in ker so onkološki bolniki navadno polimorbidni in sočasno prejemajo več zdravil (polifarmacija), moramo biti pozorni na možne interakcije. Preden predpišemo določeno terapijo, moramo zato bolnika natančno povprašati po preostali redni terapiji. Redna terapija in tudi prehranski dodatki lahko spremenijo farmakokinetiko zdravil, ki zato postanejo slabše učinkovita.

Ker so tarčna zdravila na tržišču sorazmerno kratek čas, dolgotrajnih posledic še ne poznamo (6).

Neželeni učinki zdravljenja z zaviralci receptorja za epidermalni rastni dejavnik

Zaviralci EGFR, predvsem pa cetuksimab, povzročajo aknam podoben izpuščaj, eritematozne folikularne papule in pustule, predvsem v območjih, bogatih s seboreičnimi celicami. Akneiformna erupcija nasta-

ne v nekaj dneh po pričetku zdravljenja. Za terapijo anti-EGFR je značilno tudi, da spremeni kvaliteto kože, las in nohtov. Koža postane suha, se lušči in srbi. Lasje in nohti postanejo krhki in rastejo počasneje. Ob nohtih se pogosto razvije paronihija. Ob nastopu kašlja in težkega dihanja moramo pomisliti na intersticijsko bolezen pljuč. Le-ta se najpogosteje pojavi pri bolnikih z znano okvaro pljuč, zdravljenih z gefitinibom. Driska je najverjetneje posledica okvare kript, sicer pa točnega razloga zanjo ne poznamo. Pomanjkanje EGF moti dozorevanje skvamoznega epitelija jezika, požiralnika in gastrointestinalnega trakta, z izjemo črevesa, temu se prepisujejo pogostejše driske, zaprtja, slabosti in bruhanje. V primeru hujše driske je treba prilagoditi odmerek zdravila (26).

Neželeni učinki zdravljenja anti-HER2

Pri uporabi monoklonskih protiteles je glede na njihovo izdelavo, najverjetnejša huda preobčutljivostna reakcija z mrzlico, povišano telesno temperaturo, bronhospazmom in hipotenzijo. Možna je tudi akutna pirogena reakcija. Reakcija navadno nastane med infuzijo in zahteva takojšnje ukrepanje. Prva aplikacija monoklonskih protiteles se izvaja pod skrbnim nadzorom zdravstvenega osebja, infuzija tudi teče počasneje. V nekaterih primerih je potrebna preventivna premedikacija z antihistaminikom in glukokortikoidom. Zdravljenje z monoklonskimi protitelesi prekinemo le v primeru življenje ogrožajoče alergijske reakcije, in kjer obstaja resno tveganje, da se reakcija ponovi (6, 26).

Ob zdravljenju s tarčnimi zdravili, zlasti s transtuzumabom, pa tudi z imatinibom, smo opazili pogostejše okvare srca, zato pred in med uporabo redno spremljamo delovanje srčne mišice (ultrazvok, ventrikulografija) (6). Tarčna zdravila namreč zavrejo signalne poti v srčni mišici, ki srce ščitijo pred poškodbami. Srce zato postane

občutljivejše za okvare, tako za tiste, ki jih povzročajo citostatiki sami (kardiomiopatija z nižjim iztisnim deležem levega prekata in kongestivna okvara srca), kot tudi za okvare ishemične narave (6, 26).

Neželeni učinki antiangiogenega zdravljenja

Bevacuzimab zaradi zaviranja angiogeneze povzroča predvsem žilne zaplete (tromboze arterijskega in venskega žilja, embolije in krvavitve), zvišan krvni tlak, proteinurijo in otekline nog. Zavira tudi celjenje ran. Ob bolečini v trebuhu moramo pomisliti na ileus in perforacijo notranjega organa (6).

Neželeni učinki zaviralcev tirozinskih kinaz

Zaviralci tirozinskih kinaz, ki jih bolniki prejemajo *per os* doma, povzročajo edeme, slabost, stomatitis, drisko, mišične krče, kožne izpuščaje, utrujenost in mielosupresijo. Možen neželeni učinek je tudi rumenica kože in las. Zaradi vpliva zaviralcev tirozinskih kinaz na razrast žilja je povečano tveganje za krvavitve. Potrebna je previdnost v primeru operativnih posegov.

Konkretno so najpogostejši neželeni učinki redne uporabe sunitiniba nehematološkega izvora, in sicer driska, utrujenost, slabost, stomatitis, bruhanje in hipertenzija. Hematološki zapleti so najpogostejše posledica levkopenije, redkejši sta nevtropenija in trombocitopenija. Neželeni učinki rabe sunitiniba sicer bolnika res ovirajo pri dnevnih aktivnostih, so pa redko tretje ali četrte stopnje. Sorafenib je bolj toksičen, prizadene predvsem kožo in gastrointestinalni trakt. Najpogostejše nastopi driska, kožni izpuščaji in deskvamacija kože, alopecija, palmo-planarna eritrodizestezija in utrujenost. Neželeni stranski učinki pazopaniba so podobni tistim, ki jih povzročata sunitinib in sorafenib. V padajočem vrstnem redu se pojavljajo driska, hipertenzija, sprememba barve kože in las, slabost, neješčnost in bruhanje (6, 10–12, 26).

Temsirolimus je v primerjavi z interferonom manj toksičen, bolniki ga bistveno bolje prenašajo. Najpogostejši neželeni učinki so: šibkost, kožni izpuščaji, slabost, neješčnost, dispneja, hiperlipidemija, okužbe, driska, periferni edemi, hiperglikemija, hiperholesterolemija in povišana telesna temperatura. Toksični učinki everolimusa so podobni (6, 26).

STROŠKI TARČNEGA ZDRAVLJENJA

Cena tarčne terapije je odvisna od številnih dejavnikov. V prvi vrsti nanjo vplivajo izbor zdravila, predvideno trajanje zdravljenja in način administracije. Danes vemo, da je tarčna terapija spremenila potek določenih rakavih bolezni – rituksimab, sunitinib in trastuzumab so revulucionalizirali zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma, mRCC in raka dojke (16). Drugod so koristi bistveno manjše. Zdravljenje z erlotinibom je povišalo enoletno preživetje bolnika z napredovalim rakom trebušne slinavke za 7 %, kar pomeni, da se je srednje preživetje podaljšalo s 24 na 27 tednov (16). Tarčna terapija nudi priložnost tudi tistim bolnikom, ki sicer zaradi drugih vzrokov ne bi bili zdravljeni. Ob tem pa doprinaša popolnoma nove ekonomske in posledično tudi etične pomsleke. Zamenjava kemoterapije in uvedba *per os* terapije je res znižala določene stroške – venski dostopi in infuzije, toda mnogokrat je tarčna terapija pridružena kemoterapiji in ne zamenjava zanjo. Če tarčna terapija predvideva rabo monoklonskih protiteles, cena eksponencialno naraste. Cena zdravljenja kolorektalnega raka (osemtedenski režim) je leta 1990 z fluorouracilom in levkovorinom stala 63 ameriških dolarjev. Danes osem tedenski tretma z bevacuzimabom ali cetuksimabom stane 30.790 ameriških dolarjev (16). Ameriški onkologi opozarjajo, da se mora onkolog pred uvedbo določenega zdravljenja vprašati, ali ponujeno zdravljenje res deluje, ali zdravilo podaljša celokupno preživetje in obdobje brez bolezni

in komu je zdravljenje namenjeno. V ameriškem zdravstvenem sistemu so zdravila razporejena v štiri skupine. Zdravila, ki so še posebej specifična, kotirajo zelo visoko, najpogosteje v najvišjo/prvo skupino, kar pomeni, da mora bolnik finančno prispevati k zdravljenju. To lahko znese tudi med 25 in 33 % cene celotnega zdravljenja. Ni veliko ljudi, ki si to lahko privoščijo. V državah, kjer je socialno varstvo še urejeno, se sprašujemo, kako dolgo bo zdravstveni sistem pod tolikšnimi bremenitvami še zdržal. Marsikdo se tudi sprašuje, ali so tako visoki stroški zdravljenja sploh upravičeni, ko gre za terminalno bolne bolnike (27, 28). Na izpostavljen vprašanja si v tem trenutku lahko odgovorimo le sami, na osnovi dejstev, znanja in lastne etike ter morale.

ZAKLJUČKI

Sistemska terapija raka s kemoterapevtiki, hormonskimi zdravili, imunomodulatorji in tarčnimi zdravili je v zadnjih desetletjih zelo napredovala in omogočila dolgotrajno zdravlitev ali ozdravitev velikemu številu bolnikov. Inovativna je predvsem tarčna terapija, ki je bistveno bolj kot ostale vrste terapij usmerjena k posamezniku (in njegovi bolezni) in je zato bolniku prijaznejša – nosi manj neželenih učinkov in posledično omogoča višjo kakovost življenja. V prihodnosti si obetamo še več, in sicer da bi zdravljenje prilagodili v tolikšni meri, da bi bilo le-to še časovno usklajeno z napredovanjem rake bolezni, da bi bilo manj toksično in seveda cenovno tudi dostopnejše. Zdravljenje bolnika mora torej postati individualno, prilagojeno lastnostim bolnika in njegovega tumorja ter skrbno načrtovano in vodeno. Empirično zdravljenje je stvar preteklosti.

LITERATURA

1. Snoj N, Čufer T. Biološko in tarčno zdravljenje karcinomov. *Onkologija*. 2007; 1 (11): 72–6.
2. Čufer T. Sistemsko zdravljenje raka: dejstva in pričakovanja. *Zdrav Vestn*. 2007; 76: 801–6.
3. Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, et al. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009.
4. Tannock I, Hill R, Bristow R, et al. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw Hill Education; 2013.
5. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology* Philadelphia: Wolters Kluwer – Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
6. Pajk B. Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka. *Onkologija*. 2007; 2 (11): 131–7.
7. Schatz JH, Wendel HG. Targeted cancer therapy: What if the driver is just a messenger? *Cell Cycle*. 2011; 10 (22): 3830–3.
8. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012; 23 (Suppl 7): vii55–vii166.
9. D'Incecco A. PD-L1 expression associated with better response to targeted lung-cancer therapy. 4th European lung cancer conference (ELCC); 2014 Mar 26–28; Geneva (Switzerland). Geneva: European lung cancer conference; 2014.
10. Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutationpositive lung adenocarcinoma: a review. *Onkologie*. 2013; 36 (9): 510–8.
11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3584–90.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D. Pazopanib versus Sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369 (8): 722–31.

13. FDA [internet]. New Hampshire: U.S Food and Drug Administration; 2014 [citirano 2014 April 15]. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/default.htm>
14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 3 (92): 205–16.
15. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010; 21 (Suppl 5): v244–v247.
16. van der Veldt AA, Haanen JB, van der Eertwegh AJM, et al. Targeted therapy for renal cell cancer: current perspectives. *Discov Med.* 2010; 10 (54): 394–405.
17. Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments [internet]. American family physician web site. 2008 [citirano 2014 Sept 27]. Dosegljivo na: <http://www.africanagenda.com/aortic2009.org/pdf/Pfizer%20targeted%20agents.pdf>
18. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2507–16.
19. Sosman JA. Molecularly targeted therapy for metastatic melanoma. UpToDate [internet]. UpToDate; 2014 [citirano 2014 Oct 5]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/molecularly-targeted-therapy-for-metastatic-melanoma>
20. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* 2010; 21 (Suppl 5): v428–51.
21. Bennet CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-Stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1131–9.
22. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic renal-Cell carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 141–8.
23. Atkins MB. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. UpToDate [internet]. UpToDate; 2014 [citirano 2014 Oct 5]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-renal-cell-carcinoma>
24. Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6 (9): 734–45.
25. Røslund GV, Engelsen AS. Novel points of attack for targeted cancer therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; doi: 10.1111/bcpt.12313.
26. Widakowich C, de Castro G Jr, de Azambuja E, et al. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist.* 2007; 12 (12): 1443–55.
27. de Oliveira C, Bremner KE, Pataky R, et al. Trends in use and cost of initial cancer treatment in Ontario: a population-based descriptive study. *CMAJ Open.* 2013; 1 (4): E151–8.
28. Warren JL, Yabroff KR, Meekins A, et al. Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 888–97.