

**144. SKUPŠČINA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA
RAKAVE BOLEZNI V SLOVENIJI**

Novo mesto, 19. in 20. oktober 2007

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA: DEJSTVA IN PRIČAKOVANJA

SYSTEMIC THERAPY OF CANCER: FACTS AND EXPECTATIONS

Tanja Čufer

Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča

Sistemske zdravljenje raka je doživelo prvi večji razmah v drugi polovici 20. stoletja z razvojem kemoterapevtikov in hormonskega zdravljenja. Nekateri raki, kot so levkemije, limfomi, osteogeni sarkom in rak mod, so postali z uvedbo kemoterapije visoko ozdravljivi, ne glede na obseg-stadij bolezni ob diagnozi. Pogosti raki, kot so rak dojke, rak debelega črevesa, rak jajčnikov, rak pljuč in rak prostate, so postali z uvedbo kemoterapevtikov in/ali hormonskega zdravljenja v veliko večjem deležu ozdravljivi v zgodnjih stadijih bolezni, v napredovali fazi bolezni pa so postali ti raki dobro zazdravljivi.

Zaključki

Bolniki danes živijo značilno dlje in bolj kakovostno. Z razpoznavo človeškega genoma so se konec prejšnjega stoletja pojavile možnosti za razpoznavo in identifikacijo tumorskega genoma. Začelo se je obdobje molekularne onkologije, ki omogoča individualno, vsakemu bolniku in njegovemu tumorju prilagojeno zdravljenje. Molekularna onkologija omogoča razpoznavo tarč in razvoj na tarče usmerjenega zdravljenja, nudi pa tudi podatke o molekularnih označevalcih, ki napovedujejo biološko agresivnost tumorja in občutljivost na določeno zdravljenje. Primera res učinkovitega tarčnega zdravljenja raka sta imatinib za zdravljenje gastrointestinalnih stromalnih rakov (GIST) in trastuzumab za zdravljenje raka dojke, pozitivnega na HER2. V primeru obeh zdravil gre za dobro izbrano tarčo in bolnike. Izkušnje s trastuzumabom kažejo na to, da bo tudi tarčno zdravljenje najučinkovitejše v zgodnjih obdobjih bolezni, ko je obseg bolezni majhen. Pri zdravljenju razsute bolezni je tudi s tarčnimi zdravili zaenkrat moč doseči le zazdravitve. V fazi kliničnih raziskav so številna nova tarčna zdravila, ki bodo skupaj z boljšim poznavanjem molekularne biologije tumorjev v bližnji prihodnosti olajšala izbor pravega zdravljenja za pravega bolnika, ob pravem času. Tak individualen način sistemskega zdravljenja zagotavlja za razliko od empiričnega, za vse enakega zdravljenja, posameznemu bolniku najboljše zdravljenje, družbi pa omogoči racionalnejšo porabo sredstev. Zahteva pa tak pristop veliko bolj tesno sodelovanje lečečega klinika z molekularnim biologom patologom in ostalimi člani multidisciplinarnega tima, dostop do določanja molekularnih označevalcev in novih zdravil, predvsem pa veliko znanja na področju vodenja sistemskega zdravljenja raka s strani specialista internista onkologa.

Ključne besede zdravljenje raka; kakovost življenja; tarčna zdravila; trastuzumab**Abstract**

Background

Systemic therapy of cancer had its first major expansion in the second half of the 20th century with the development of chemotherapy and hormonal therapy. Some cancers, like leukemias, lymphomas, osteosarcoma and testicular cancer became highly curable irrespective of anatomic size – stage of the disease. Other more common cancers, such as breast cancer, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer and prostate cancer became on a larger scale curable in the early stages of the disease while in the advanced stages of the disease long term remissions could be achieved by chemotherapy and/or hormonal therapy.

Conclusions

Cancer patients nowadays live longer and with a better quality of life. With mapping of the human genom, possibilities for determining and identifying the cancer genom became available at the turn of the last century. The era of molecular oncology which enables personalized treatment tailored to each patient and his tumor is now upon us. Molecular oncology makes it possible to identify the molecular targets and to develop therapy which targets them. In addition it gives us more knowledge about the prognostic as well as predictive markers. Good examples of effective targeted cancer therapy are treatment of GIST with imatinib and treatment of HER2+ breast cancer with trastuzumab. In both cases the target as well as the patients were precisely selected. Experience from various trastuzumab trials teach us that targeted therapy will also be the most effective in the early stages of cancer, when the burden of the disease is quite limited. Treatment of advanced cancer with targeted treatment so far mostly results in remissions but not cure. Numerous additional new targeted therapies are currently under development and by no doubt they will very soon allow us to facilitate the selection of proper treatment at proper time for proper patients. In contrast to empirical treatment approaches, a personalized one enables the best possible treatment for each individual patient and also decreases the cost of treatment in a society. This kind of an approach requires a much closer collaboration between clinician and other members of the multidisciplinary team, especially with a molecular oncologist/pathologist, availability of drugs and a large amount of knowledge and experience by the leading molecular oncologist and medical oncologist.

Key words

cancer therapy; quality of life; targeted therapy; trastuzumab trials

Uvod

Sistemsko zdravljenje raka je najmlajši način zdravljenja raka. Hormonsko zdravljenje raka dojke je bilo z ovariektomijo uvedeno v zdravljenje raka dojke že konec 19. stoletja, vendar pa se je pravo sistemsko zdravljenje raka pričelo v drugi polovici 20. stoletja z razvojem kemoterapevtikov. Rak je sistemska bolezen, rakave celice se od normalnih ločijo po nekontrolirani proliferaciji in rasti ter zasevanju. Maligni tumorji za razliko od benignih tvorijo oddaljene zasevke, ki nekontrolirano rastejo in bolnika pogosto stanejo življenja. Tudi v primeru zelo majhnih prvotnih tumorjev pogosto že ob postavitvi diagnoze potrdimo oddaljene zasevke ali pa se bolezen ponovi nekaj let po radikalnem lokalnem zdravljenju, kar pove, da so rakave celice zasevale in tvorile mikrozasevke, ki so z leti rastle in pričeli bolniku povzročati težave. Zasevke zaenkrat iščemo in potrjujemo s klasičnimi radiološkimi preiskavami, kot so rentgenska in ultrazvočna slikanja ter komputizirana tomografija. Na podlagi teh preiskav postavimo TNM stadij raka.¹ Z bolj sofisticiranimi preiskavami, kot sta pregled periferne krvi na cirkulirajoče rakave celice ali pregled kostnega mozga na mikrozasevke, pa potrdimo prisotnost tumorskih celic pri veliko večjem deležu bolnikov, tudi v zelo začetnih stadijih bolezni po TNM klasifikaciji. Opažanja bolnic z najpogostejšim ženskim rakom, rakom dojke povedo, da kar 10 % bolnic z zelo majhnimi, manj kot 1 cm velikimi tumorji in neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami (negativnimi), tekmo let zbolijo za razsutim rakom dojke in pri kar tretjini bolnic brez klinično ali radiološko vidnih zasevkov je mogoče z natančnimi imunohistokemičnimi preiskavami kostnega mozga najti mikrozasevke.¹ Rak je torej sistemska bolezen, posamezne celice prvotnega tumorja verjetno vedno zasevajo po telesu. Ali pa bodo kdaj zrasle do takšne meje, da bodo bolniku povzročile kli-

nične težave ali pa ga celo stale življenja, pa je odvisno od biologije vsakega posameznega tumorja in od lastnosti bolnika – gostitelja. Ker je rak sistemska bolezen, je za pravo ozdravitev, izkoreninjenje vseh rakavih celic v telesu, potrebno učinkovito sistemsko zdravljenje. Sistemsko zdravljenje je praviloma zdravljenje z zdravili, ki dosežejo vse dele telesa. Redko se uporablja obsevanje celega telesa. Sistemsko zdravljenje je najučinkovitejše, ko je obseg rakave bolezni majhen, zato je za dobro obvladovanje raka zelo pomembno kombinirano zdravljenje, lokalno kirurško in/ali obsevalno zdravljenje, ki odstrani prvotni tumor oziroma zmanjša obseg bolezni na največjo možno mero, in sistemsko zdravljenje. Kadar se uporabi sistemsko zdravljenje po koreniti odstranitvi prvotnega tumorja in s kliničnim pregledom in s standardnimi preiskavami ne potrdimo oddaljenih zasevkov bolezni, govorimo o dopolnilnem (adjuvantnem) sistemskem zdravljenju, kadar pa so dokazani oddaljeni zasevki, pa govorimo o sistemskem zdravljenju razsute bolezni.

Sistemsko zdravljenje raka v 20. stoletju – dejstva

Sistemsko zdravljenje raka je doživelo največji razmah v drugi polovici 20. stoletja z razvojem kemoterapevtikov in z razvojem hormonskega zdravljenja. Z razvojem in uporabo kemoterapevtikov so postali v drugi polovici 20. stoletja visoko ozdravljivi določeni raki, kot so levkemije in limfomi, rak mod, osteogeni sarkomi in nekateri otroški tumorji.¹ Pet-, 10-letna preživetja teh bolnikov so se dramatično izboljšala, tako se je 5-letno preživetje bolnikov z napredovalim rakom testisa iz nekaj dvignilo na okoli 90 %^{2,3} (Razpr. 1). Ti raki so se izkazali za tako občutljive in ozdravljive s kemoterapevtiki, da za nekatere, kot npr. limfo-

mi, lokalno zdravljenje sploh ni bilo več potrebno. Žal pa citostatiki niso enako učinkoviti pri vseh rakih. Pri številnih, pogostih rakih, ki najbolj ogrožajo populacijo, kot so rak dojke, rak debelega črevesa, rak jajčnika, rak pljuč, so citostatiki res učinkoviti v dopolnilnem zdravljenju, ko je obseg bolezni zelo majhen. Z dopolnilnim citostatskim zdravljenjem tem bolnikom za okoli tretjino povečamo možnosti ozdravitve po radikalnem lokalnem zdravljenju, medtem ko je domet pri razsuti bolezni samo zazdravitev in podaljšanje življenja.^{1,2} Za najučinkovitejše citostatike so se izkazali alkilirajoči agensi ciklofosfamid, antimetabolita metotreksat in 5FU, antraciklini, derivati platinine in taksani. Žal je kar nekaj rakov, pri katerih citostatsko zdravljenje ni učinkovito, kot so maligni melanom, rak ledvic, rak trebušne slinavke in še nekateri raki.

Razpr. 1. Dolgotrajna preživetja bolnikov z raki glede na leto diagnoze.

Table 1. Long-term survival of cancer patients according to the time of diagnosis.

	1960	2000
Levkemije, otroci / Leukemias - children	0	80
Levkemije, odrasli / Leukemias - adult	0	45
Osteogeni sarkomi / Osteosarcomas	5	60
Napredovali rak testisa / Advanced testicular cancer	0	95
Hodgkinov limfom / Hodgkin's lymphoma	10	85
Rak dojke / Breast cancer	40	85
Rak debelega črevesa / Colorectal cancer	30	60
NSCLC	0	20

Zelo učinkovito sistemsko zdravljenje raka je tudi hormonsko zdravljenje. Hormonsko zdravljenje je bilo prvo tarčno zdravljenje raka, deluje namreč na tarčno-hormonske receptorje. Hormonski receptorji so prisotni pri okoli dveh tretjinah bolnic z rakom dojke in pri bolnikih z rakom prostate. Velika večina bolnic s hormonsko odvisnim rakom dojke in skoraj vsi bolniki z rakom prostate odgovorijo na hormonsko zdravljenje.^{1,2} Ponovno pa je ozdravitve mogoče doseči le z dopolnilnim hormonskim zdravljenjem, ko je obseg bolezni majhen, medtem ko je pri razsutem raku mogoča le zazdravitev. Dopolnilno zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojke s tamoksifenom nudi bolnicam za polovico boljše preživetje brez ponovitve bolezni in za okoli tretjino zmanjša tveganje smrti zaradi raka dojke. Tamoksifen je eno najbolj učinkovitih zdravil v zgodovini medicine, ki je v zadnjih desetletjih ohranilo življenja milijonov žensk z rakom dojke širom po svetu. V primeru razsute bolezni nudi hormonsko zdravljenje bolnicam s hormonsko odvisnim rakom dojke in bolnikom z rakom prostate večletne zazdravitve bolezni ob dobri kakovosti življenja. Predvsem na račun hormonskega zdravljenja se je srednje preživetje bolnic z razsutim rakom dojke v zadnjih desetletjih močno podaljšalo, iz dveh na štiri leta. Hormonsko zdravljenje je usmerjeno v znižanje spolnih hormonov oz. v preprečevanje njihove vezave na hormonske receptorje v rakavih celicah. Najučinkovitejša hormonska zdravila za zdravljenje raka dojke in raka prostate so medikamentna kastracija, antiestrogeni, kot je tamoksifen in antiandrogeni, pa tudi aroma-

tazni inhibitorji, ki preprečijo sintezo spolnih hormonov v perifernih tkivih, ter progesterini.

Biološka zdravila, ki so se uporabljala za zdravljenje raka v 20. stoletju, se niso izkazala za zelo učinkovita. Vakcine nikoli niso prišle v standardno klinično uporabo, vzrok je njihova premajhna učinkovitost ob razmeroma veliki toksičnosti. Tudi imunomodularji, kot so interferoni in interleukini, niso bistveno prispevali k obvladovanju raka.^{1,2} Zelo omejeno aktivnost, v smislu zazdravitve zelo majhnega deleža bolnikov, so izkazali pri plazmocitomu, raku ledvic in malignem melanomu.

Skratka, prejšnje stoletje je prineslo velik napredek v sistemskem zdravljenju raka. Nekateri raki, kot so levkemije, limfomi, osteogeni sarkom in rak mod, so postali z uvedbo kemoterapije visoko ozdravljivi ne glede na obseg – anatomskega stadija bolezni ob diagnozi. Pogosti raki, kot so rak dojke, rak debelega črevesa, rak jajčnikov, rak pljuč in rak prostate so postali z uvedbo kemoterapevtikov in/ali hormonskega zdravljenja v veliko večjem deležu ozdravljivi v zgodnjih stadijih bolezni, v napredovali fazi bolezni pa so postali ti raki dobro zazdravljivi. Bolniki danes živijo značilno dlje in bolje. Kljub napredku pa še vedno skoraj polovica bolnikov, ki zbolijo za rakom, zaradi te bolezni tudi umre. Zadnji dve desetletji prejšnjega stoletja praktično nista prinesla napredka v sistemskem zdravljenju raka. Na trg so sicer prihajali novi kemoterapevtiki, ki so bili manj toksični, niso pa bili bistveno bolj učinkoviti, kot so v liposome vezani citostatiki, peroralni fluoropirimidoni, kot je kapecitabin. Z uvedbo učinkovitih antiemetikov, kot so serotonin, ter rastnih dejavnikov se je izboljšalo podporno zdravljenje, neželeni učinki kemoterapije so se značilno zmanjšali in kakovost življenja bolnikov na kemoterapiji se je izboljšala.

Sistemsko zdravljenje raka v 21. stoletju – dejstva in pričakovanja

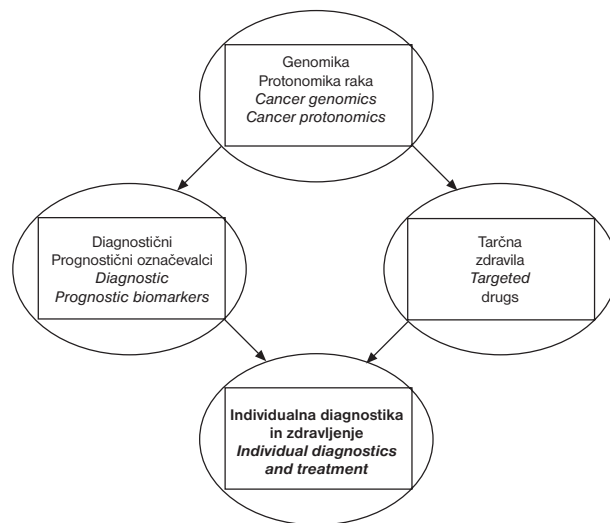
Velik napredek sistema zdravljenja, ki smo mu bili priča v 20. stoletju, je značilno izboljšal preživetja bolnikov s številnimi raki, prinesel pa je s seboj tudi določene pasti. Ena največjih pasti je t. i. empirično, za vse enako zdravljenje raka. Velike randomizirane raziskave in metaanalize so potrdile dobrobit posameznih kemoterapevtikov in/ali hormonskega zdravljenja za bolnike z določenim rakom. Tako so velike metaanalize, katere redno opravljajo člani skupine EBCTG v Oxfordu, potrdila zmanjšanje umrljivosti za zgodnjim rakom dojke za tretjino pri bolnicah, zdravljenih s kemoterapijo.⁴ Na podlagi tega spoznanja danes skoraj vse bolnice prejmejo toksično dopolnilno kemoterapijo, čeprav vemo, da potencialno koristimo samo določenemu deležu bolnic. Žal danes ne poznamo označevalcev, ki bi nam omogočili vnaprej razpoznati bolnice, ki bodo imele korist od kemoterapije in zdraviti samo njih. Na področju raka dojke, ki je eden najbolj raziskanih rakov, pa je situacija še najboljše. Prihajajo podatki o molekularno bioloških značilnostih posameznega tumorja, ki bodo omogočili vnaprej ločiti med bolnicami, ki jim bo

kemoterapija koristila, in tistimi, ki imajo tako dobro napoved izida, da lahko neželeni učinki kemoterapije prekrivajo korist zdravljenja s citostatiki in jim kemoterapije v bodoče ne bomo več priporočali. Takšni označevalci so 21-, 70- in 76-genski podpis tumorja. Slednji se bo testiral v veliki prospektivni klinični raziskavi MINDACT, v kateri bodo lahko sodelovale tudi slovenske bolnice z rakom dojke.⁵ Žal pri drugih rakah zaenkrat primanjkuje poznavanje molekularnih označevalcev, na podlagi katerih bi lahko odločali o uvedbi sistemskega zdravljenja ali ne. Na področju molekularne onkologije poteka veliko raziskav in pričakujemo, da se bo stanje v naslednjem desetletju bistveno izboljšalo.

Za učinkovitejše sistemsko zdravljenje bo potrebno v prihodnosti bolje razpoznati biološke lastnosti tumorja, ki napovedujejo odgovor na določeno zdravljenje. Hormonski receptorji imajo okoli 60-odstotno pozitivno napovedno vrednost za odgovor na hormonsko zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojke. Ker lahko na podlagi določitve hormonskih receptorjev vnaprej selekcioniramo skupino bolnic, z veliko verjetnostjo da odgovore na hormonsko zdravljenje, je hormonsko zdravljenje raka dojke učinkovitejše od citostatskega.³ Vemo, da na citostatsko zdravljenje bolje odgovorijo raki z visoko proliferativno aktivnostjo, merjeno z deležem celic v fazi S, KI-67 ali MIB ter raki z visokim histološkim gradusom.¹ Vendar pa nobeden od teh označevalcev ni prestal testa validacije in nobenega od njih zaenkrat ne moremo uporabiti za odločitev o uvedbi citostatskega zdravljenja pri katerem koli raku. Za izboljšanje učinkovitosti citostatskega zdravljenja nujno potrebujemo boljše poznavanje molekularnih označevalcev, ki napovedujejo odgovor na določeno zdravljenje.

Z razpoznavo človeškega genoma so se konec prejšnjega stoletja pojavile neslutene možnosti za razpoznavo tumorskega genoma, to je za natančnejšo razpoznavo prirojenih in/ali pridobljenih sprememb v genomu, ki celico in okolno tkivo vodijo v nekontrolirano razmnoževanje in rast, izmik apoptozi ter v razrast žilja in zasevanje. Začelo se je novo obdobje v diagnostiki in zdravljenju raka, obdobje molekularne onkologije^{6,7} (Sl. 1). Obdobje molekularne onkologije z uporabo molekularne biologije vsakega posameznega tumorja bo omogočilo individualno, vsakemu bolniku in njegovemu tumorju prilagojeno zdravljenje. Omogočilo bo boljše razpoznavanje bolnikov, ki bi lahko imeli koristi od sistemskega zdravljenja, identifikacijo najprimernejšega zdravljenja za vsakega posameznega bolnika. Z razpoznavo biologije rakave celice pa že sedaj in bomo še v večjem obsegu v bodoče omogočili razpoznavo tarč in razvoj na te tarče usmerjenega zdravljenja.

Hiter razvoj tarčne terapije je v zadnjih letih že prinesel pozitivne rezultate v sistemskem zdravljenju raka. Tarčna zdravila za raka delujejo na natančno določene tarče v rakavi celici, in sicer na rastne dejavnike na površini celice ali pa signalne poti v tumorski celici.^{6,7} V standardni klinični praksi so danes že monoklonska protitelesa, ki delujejo na EGFR (receptor za epidermalni rastni dejavnik) in VEGFR (receptor za žilni rastni dejavnik) ter male molekule, t. i. tirozin kinazni



Sl. 1. Vzorec zdravljenja raka v 21. stoletju.

Figure 1. The pattern of cancer treatment approach in the 21st century.

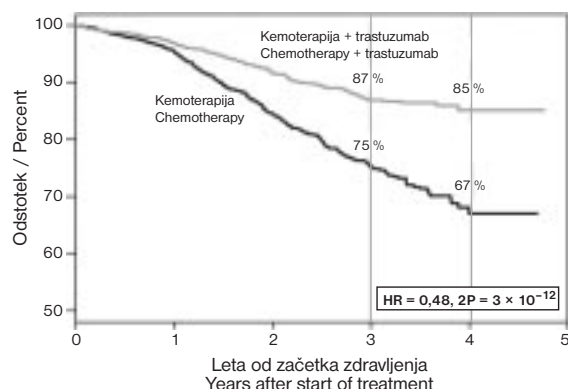
inhibitorji, ki zavrejo posamezne celične poti, te vodijo v proliferacijo, izmik apoptozi, zasevanje. Tarčna zdravila lahko delujejo na eno ali več tarč in tako zavrejo rast in razmnoževanje celic, izmik apoptozi in neovaskularizacijo, ki pospeši rast in zasevanje raka (Razpr. 2). Za varna in uspešna so se do danes že izkazala številna tarčna zdravila od trastuzumaba pri raku dojke, pozitivnem na HER2, do cetuksimaba pri raku debelega črevesa, bevacuzimaba pri raku dojke, raku debelega črevesa in nedrobnoceličnem raku pljuč do malih molekul imatinib pri GIST, erlotinib in gefitinib pri raku pljuč, lapatinib pri HER2 pozitivnem raku dojke do sunitiniba, sorafeniba in temsirolimusa pri raku ledvic.⁸ V kliničnem preizkušanju je še stotine novih tarčnih zdravil, ki bodo prav gotovo pokazala svojo učinkovitost pri številnih rakah.

Razpr. 2. Trenutno uporabljana tarčna zdravila za nehematološke rake in njihova tarča.

Table 2. Currently used targeted drugs and their targets.

Oblika zdravila Drug form	Tarča Target	Zdravilo Drug
Monoklonska protitelesa Monoclonal antibodies	HER2 (EGFR2)	Trastuzumab (Herceptin®)
	EGFR1 VEGF	Cetuximab (Erbix®) Bevacizumab (Avastin®)
Male molekule Small molecules	Ab1, C-kit, PDGFR	Imatinib (Gleevec®)
	EGFR1	Erlotinib (Tarceva®)
	EGFR1	Gefitinib (Iressa®)
	EGFR1 in/and HER2	Lapatinib (Tykerb®)
	VEGFR, PDGFR, FLT3, C-kit	Sunitinib (Sutent®)
	VEGFR, PDGFR, FLT3, C-kit, Nexavar	
	Ras-Raf	Sorafenib(®)

Ker delujejo tarčna zdravila na določeno tarčo v rakavi celici in ker so v tkivu različnih rakov prisotne enake tarče, so posamezna tarčna zdravila učinkovita pri



Sl. 2. Učinkovitost zdravljenja (preživetje brez ponovitve bolezni) raka dojke, pozitivnega na HER2 (trastuzumab – B-31/N9831 raziskava).

Figure 2. The efficacy (progression free survival) of trastuzumab in HER2 positive breast cancer – B-31/N9831 trial.

različnih rakih. S tarčnim zdravljenjem prihaja obdobje, ko izbor sistemskega zdravljenja raka ne bo več odvisen od tega, v katerem organu je prvotni tumor vzniknil. Za dobro učinkovitost tarčnega zdravljenja je zelo pomembna dobro izbrana in določena tarča v tumorju vsakega posameznega bolnika. Primera res učinkovitega tarčnega zdravljenja sta imatinib pri GIST-u⁹ in trastuzumab pri raku dojke, pozitivnem na HER2.¹⁰ V primeru obeh zdravil je šlo za dobro izbrano tarčo in bolnike. Če bi v klinične raziskave učinkovitosti trastuzumaba vključili vse bolnice z rakom dojke, bi se učinek zdravila tako razpršil, da bi zdravilo romalo v koš. Ker pa se je zdravilo uporabilo samo pri bolnicah, pozitivnih na HER2, takšnih je okoli petina, in ker so se HER2 sočasno z razvojem zdravila dodobra razvile metode določanja označevalca v tumorskem tkivu, je zdravilo uspešno prestalo klinično preizkušanje. Še več, danes velja trastuzumab za eno najučinkovitejših zdravil za raka. Pet velikih kliničnih raziskav je enoznačno potrdilo, da dodatek trastuzumaba k kemoterapiji v dopolnilnem zdravljenju raka dojke za polovico zmanjša verjetnost ponovitve bolezni in za okoli 40 % smrti zaradi raka dojke¹⁰ (Sl. 2). Prav izkušnje s trastuzumabom kažejo na to, da bo tudi tarčno zdravljenje najučinkovitejše v zgodnjih obdobjih bolezni, ko je obseg bolezni in število rakavih celic še zelo majhno. Ko gre za zdravljenje razezute bolezni, večina tarčnih zdravil, tako trastuzumab kot tudi ostala, npr. cetuksimab, bevacizumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, sorafenib in sunitinib, vodijo samo v zazdravitev bolezni.⁸ Ostaja pa še veliko neodgovorjenih vprašanj glede optimalnega začetka in trajanja tarčnega zdravljenja, sočasne kemoterapije, večtarčnega zdravljenja itd. Tarčna zdravila bodo prav gotovo izboljšala tudi učinkovitost pri obsevanju, preko delovanja na različne signalne procese v celici bodo celice naredile bolj občutljivo za obsevanje. Primer učinkovitega tarčnega zdravljenja v kombinaciji z obsevanjem je zdravljenje raka glave in vratu, kjer dodatek tarčnega zdravila cetuksimab k obsevanju značilno izboljša lokalno kontrolo bolezni in preživetja bolnikov.¹¹

Poleg lastnosti prvotnega tumorja je za načrtovanje učinkovitega sistemskega zdravljenja vedno bolj pomembno poznati tudi lastnosti gostitelja tumorja. Kar nekaj podatkov kaže, da je za razvoj zasevkov potrebno primerno okolje in da tudi v tem primeru igra pomembno vlogo biologija, tokrat zdravega okolnega tkiva. V razvoju so tarčna zdravila, ki bodo delovala na okolico tumorja – tumorsko stromo in preko spremembe okolja rakavim celicam preprečila rast in zasevanje. Za učinek zdravil je pomembna tudi farmakogenomika vsakega posameznika, ki je odgovorna za metabolizem zdravil pri vsakem posameznem bolniku. Farmakogenomske lastnosti lahko značilno spremenijo presnovo in s tem učinkovitost in toksičnost določenega zdravila pri posameznem bolniku. Ponovno primer raka dojke: okoli 7 % bolnic ima slabo presnovo tamoksifena in to sicer zelo učinkovito zdravilo pri njih nima učinka, ker ni aktivnega metabolita v krvi.¹² Danes je že mogoče določiti farmakogenetski profil, ki pomeni slabo presnovo tamoksifena, na voljo pa so še drugi farmakogenomski testi, ki bodo v bodočnosti omogočili ustreznejši izbor sistemskih zdravil za raka za vsakega posameznega bolnika.

Zaključki

Sistemsko zdravljenje raka s kemoterapevtiki, hormonskimi in biološkimi zdravili je uspešno zdravljenje, ki je v zadnjih desetletjih doseglo velik napredek in omogočilo ozdravitev ali vsaj zazdravitev milijonom bolnikov z rakom širom po svetu. Vstopamo v navdušujoče obdobje molekularne onkologije, ki bo učinkovitost sistemskega zdravljenja raka prav gotovo še izboljšalo. To obdobje od nas že danes zahteva individualno, posameznemu bolniku in njegovemu tumorju prilagojeno zdravljenje s tarčnimi zdravili. Poglobljeno poznavanje molekularne biologije tumorjev pa bo v prihodnosti omogočilo izbor pravega zdravljenja za pravega bolnika ob pravem času. Seveda pa takšen pristop zahteva določene spremembe. Za uspešno načrtovanje in vodenje sistemskega zdravljenja je potrebno tesno sodelovanje klinika z molekularnim biologom – patologom, dostop do zanesljivega določanja molekularnih označevalcev, ki vodijo v izbor sistemskega zdravljenja, dostop do novih zdravil, predvsem pa veliko znanja na področju vodenja sistemskega zdravljenja raka. V 21. stoletju lahko ustrezno sistemsko zdravljenje načrtuje in vodi samo specialist s poglobljenim znanjem in izkušnjami na področju sistemskega zdravljenja raka, ki dobro obvlada tudi preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja. Zdravljenje vsakega bolnika mora biti individualno, prilagojeno lastnostim bolnika in njegovega tumorja in skrbno načrtovano ter vodeno. Empirično sistemsko zdravljenje je stvar preteklosti, zato tudi smernice na področju sistemskega zdravljenja raka vedno bolj izgubljajo svoj pomen. Ostajajo le kot grobo vodilo, v okviru katerega pa mora specialist internist onkolog v tesnem sodelovanju z ostalimi člani tima, od biologa, patologa, radiologa do kirurga, radioterapevta, specialista paliativne medicine, najti najboljši način zdravljenja za vsakega posameznika.

meznega bolnika. Ostaja pa še veliko neodgovorjenih vprašanj na področju sistemskega zdravljenja raka, zato je zelo pomembno sodelovanje v translacijskih kliničnih raziskavah, ki bodo prinesla nova spoznanja o molekularni onkologiji in najboljšem možnem zdravljenju.

Literatura

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer-principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincot; 2005.
2. Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, eds. Textbook of medical oncology. 3rd ed. London: Martin Dunitz Ltd.; 2005.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetja bolnikov z rakom v Sloveniji – Cancer patients survival in Slovenia 1983–1997. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: on overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
5. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, Braga S, Loi S, Harrison JA, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 540–1.
6. Fizazi K. A multitargeted approach: clinical advances in the treatment of solid tumours. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 10: 1427–587.
7. Frank R, Hargreaves R. Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nature Rev Drug Discav* 2003; 38: 566–80.
8. Snoj N, Čufer T. Biološko in tarčno zdravljenje karcinoma. *Onkologija* 2007; 11: 72–6.
9. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 2006; 17: 280–6.
10. Piccart-Gebhart MJ. Adjuvant trastuzumab therapy for HER2-overexpressing breast cancer: What we know and what we still need to learn. *EJC* 2006; 42: 1715–9.
11. Cruz JJ. Targeting receptor tyrosine kinases and their signal transduction routes in head and neck cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 421–30.
12. Punglia TRS, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. Could treatment with tamoxifen be superior to aromatase inhibitors in early-stage breast cancer after pharmacogenomic testing? A modeling analysis. ASCO meeting 2007 proceedings. 2007, Abstract 502.

Prispelo 2007-10-01, sprejeto 2007-11-25