

Biolško in tarčno zdravljenje karcinomov

Nataša Snaj in Tanja Čufer

Uvod

Zdravljenje raka je multidisciplinarno. Lokalno zdravljenje, kamor spadata kirurgija in radioterapija, se dopolnjuje s sistemskim. K temu spadajo kemoterapija, hormonsko in tudi biološko zdravljenje. Sistemsko zdravljenje raka se je začelo že pred nekaj desetletji. Prvo uspešno je bilo hormonsko zdravljenje raka dojke. Pozneje se je z razvojem kemoterapije preživetje bolnikov z rakom še podaljšalo, nekatere razsejane oblike raka, kot so na primer germinalni tumorji in limfomi, pa so postale celo ozdravljive. Kljub temu je umrljivost zaradi raka še danes eden izmed glavnih vzrokov umrljivosti. Še vedno je veliko bolnikov, katerih bolezen je odporna proti vsem zdravilom, ki so danes na voljo, kar narekuje razvoj vedno novih zdravil.

Najhitrejši razvoj v zadnjem času je ravno v biološkem zdravljenju. Med biološka zdravila prištevamo imunoterapijo (vaccine in citokine) ter tarčna zdravila (tabela 1). Že dalj časa je znano, da so citokini učinkoviti pri zdravljenju raka, medtem ko so vaccine in tarčna zdravila svojo varnost in učinkovitost pokazali šele pred kratkim. Razvoj novih tarčnih zdravil je omogočilo predvsem boljše poznavanje celičnih procesov, ki so vpleteni v razvoj tumorske celice, ji omogočajo preživetje, nenadzirano delitev ter zasevanje. S tem se je odprlo novo poglavje v razvoju zdravil, ki delujejo neposredno z zaviranjem teh procesov. V raziskave so vstopila zdravila, ki delujejo tarčno – na natančno določeno pot v tumorski celici.

Imunoterapija		
	Vaccine	
		HPV vaccine
	Citokini	
		Interferon α
		Interleukin 2
Tarčno zdravljenje		

Tabela 1. Biološko zdravljenje karcinomov in danes uporabljane vaccine in citokini.

Vaccine

Vaccine so v onkologiji že desetletja v fazi raziskovanja in so že večkrat veliko obetale, vendar do sedaj niso pripomogle k bistvenemu napredku v preprečevanju. Sedaj se znova vzbuja upanje. Prve vaccine, ki so svojo učinkovitost dokazale v dveh velikih kliničnih raziskavah faze III, so vaccine proti HPV (humanim papilomavirusom). HPV povzročajo raka na materničnem vratu in povečajo incidenco še nekaterih drugih vrst raka. Po delovanju se te vaccine nekoliko razlikujejo od drugih, ki so še v kliničnem preizkušanju, saj preprečujejo okužbo z virusom, ki povzroči razvoj raka. Uporaba vaksin

proti HPV naj bi močno zmanjšala incidenco raka na materničnem vratu, ki je zlasti v državah v razvoju zelo pogost (1). V razvoju so tudi proti rakavim celicam usmerjene vaccine, kot na primer vaccine anti-HER2, vakcina za nedrobnoceličnega raka pljuč. Delovale naj bi bilo prek stimuliranja bolnikovega lastnega imunskega sistema, s čimer naj bi okrepile zelo specifičen imunski odgovor organizma na rakaste celice in tako preprečile rast tumorskih celic v telesu.

Citokini

Citokini ne delujejo samo kot specifično sistemsko antitumorsko zdravljenje, ampak tudi kot podporno – za zdravljenje in preprečevanje zapletov specifične terapije (tabela 2).

CITOKIN	INDIKACIJA
Interferon α	Melanom Hipernefrom
Interleukin 2	Melanom Hipernefrom
GCSF* ali GMCSF*	Neutropenija
Interleukin-1	Trombocitopenija
Eritropoetin	Anemija

*granulocite stimulirajoči dejavnik

Tabela 2. Citokini in njihove indikacije za sistemsko in podporno zdravljenje karcinomov.

Kot specifično antitumorsko zdravljenje sta preizkušeno učinkovita in varna interleukin 2 in interferon α . Odgovor boleznin na zdravljenje s citokini je odvisen od odmerka zdravila, od katerega so odvisni tudi neželeni učinki. Z večanjem odmerka se krepijo tako odgovor kot tudi neželeni učinki, ki omejujejo uspeh zdravljenja. V še sprejemljivih toksičnih odmerkih imata interleukin 2 in interferon α majhen delež odgovorov boleznin na zdravljenje, le med 10 % in 20 %, ki kratko traja. V večjih, a bistveno bolj toksičnih odmerkih se je zlasti interleukin 2 izkazal kot učinkovito zdravilo za zdravljenje razsutega malignega melanoma. Do sedaj smo zdravljenje s citokini uporabljali predvsem pri tistih vrstah raka, kjer nismo imeli uspešnejšega zdravljenja, to je pri hipernefromu in melanomu.

Rastni dejavniki, ki stimulirajo rast granulocitov in eritrocitov, so zelo učinkoviti za preprečevanje nevtropenij in anemij, ki so pogost neželeni učinek sistemskega zdravljenja raka. Granulocite stimulirajoči dejavniki preprečujejo pojav nevtropenij po kemoterapiji, s čimer preprečujejo nastanek febrilnih nevtropenij. Omogočajo tudi ustrezno časovno aplikacijo kemoterapije, saj ni zamikov zaradi nevtropenij. Eritropoetini z dvigom ravnih hemoglobina zmanjšujejo potrebo po transfuzijah, zmanjšujejo simptome, ki so povezani s slabokrvnostjo,

ter s tem izboljšujejo kakovost življenja. Prav tako omogočajo ustrezno časovno aplikacijo kemoterapije. Se pa pri uporabi rastnih dejavnikov tako za granulocite kot za eritrocite (GCSF, GM-CSF in eritropoetini) vedno znova postavlja vprašanje hkratnega stimuliranja rasti tumorskih celic, saj nekateri karcinomi (npr. karcinomi glave in vratu) izražajo receptorje za omenjene rastne dejavnike.

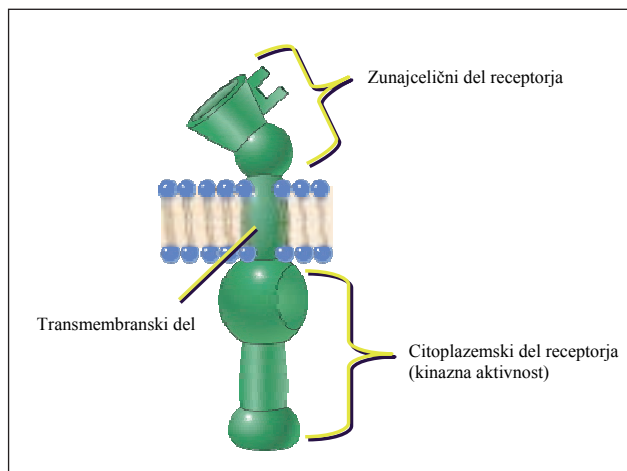
Tarčno zdravljenje

Hiter razvoj tarčnega zdravljenja se je začel šele v zadnjih letih, ko smo začeli z novimi metodami molekularne biologije bolje razpoznavati in določati lastnosti tumorskih celic, pa tudi tumorske strome in žilja. Vendar bi hkrati lahko trdili, da je bila prvo specifično sistemsko zdravljenje, ki se je uporabljalo pri raku dojke že v 19. stoletju, tj. hormonsko, tarčno zdravljenje. Danes poznamo in v rakavih celicah tudi določamo njeno prijemališče delovanja: hormonske receptorje, ki jih izraža večji delež rakov dojke; hormonsko zdravljenje raka dojke in raka prostate deluje prav prek teh receptorjev. Prav tako k tarčnemu zdravljenju v ozkem pomenu besede ne prištevamo kemoterapije, ki je do določene mere vsaj pri nekaterih citostatiki prav tako tarčno usmerjena na določen proces v celici. Tako na primer cisplatin specifično deluje na DNA celice in ima tako tudi svojo natančno določeno tarčo.

Danes uvrščamo med tarčna zdravila za raka tista, ki delujejo na natančno določene tarče v rakavi celici. Čeprav je tarčno zdravljenje veliko bolj usmerjeno prav na rakave celice, kot je npr. citostatsko, še vedno ni popolnoma specifično. Tarče, na katere delujejo tarčna zdravila, so v večji meri izražene v rakavih celicah kot v normalnih, vendar pa so skoraj vse do neke mere izražene tudi v normalnih celicah. Zato tudi tarčno zdravljenje ni brez neželenih učinkov. Poznamo več različnih vrst tarč – to je prijemališč, kjer tarčno zdravljenje deluje, pa tudi več različnih vrst tega zdravljenja.

Celične signalne poti

Celične signalne poti, ki so v tumorski celici po navadi prekomerno izražene, vodijo v nenormalno proliferacijo, preživetje in zasevanje tumorskih celic ter v povečano tvorbo tumorskega žilja, ki je predpogoj za nekontrolirano rast in zasevanje tumorskih celic. Te poti se začenejo na površini celice z receptorji. Pomembni sta dve družini receptorjev:

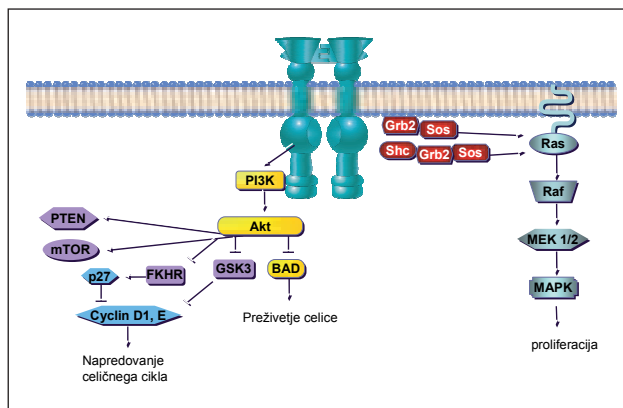


Slika 1. Zgradba receptorjev družine EGFR in VEGFR

EGFR (receptor za epidermalni rastni dejavnik) in VEGFR (receptor za žilni rastni dejavnik). V družini receptorjev EGFR, ki jo imenujemo tudi ErbB ali HER, poznamo štiri receptorje (2).

Receptorji imajo zunajcelični, transmembranski in znotrajcelični del (slika 1). Na zunajceličnega se vežejo različni ligandi, kar sproži aktivacijo signalne poti. To je tudi mesto delovanja monoklonskih protiteles, ki se uporabljajo kot tarčno zdravljenje pri raku, saj z zasedanjem tega dela preprečujejo aktivacijo signalnih poti. Znotrajcelična komponenta deluje kot encim tirozin kinaza, ki s fosforilizacijo samega receptorja ali znotrajceličnih molekul aktivira celične signalne poti. Na ta del deluje druga vrsta tarčnih zdravil, t. i. male molekule, ki delujejo prek inhibicije tirozin kinaz (2).

Aktivacija receptorja in s tem fosforilacija tirozin kinaze sproži aktivacijo dveh signalnih poti, za katere danes že vemo, da sta zelo pomembni za nenadzorovano rast, nesmrtnost in zasevanje rakavih celic v organizmu; to sta: ras-raf in akt, v katero se vključuje tudi mTOR (slika 2). Posamezne molekule, ki sodelujejo v teh dveh poteh, so potencialna tarča zdravil. Z zavrtjem poti na kateri koli stopnji zavremo kaskado, ki vodi v nekontrolirano preživetje, rast in zasevanje, v primeru delovanja prek receptorja za žilni rastni dejavnik VEGFR pa tudi v tvorbo tumorskega žilja.



Slika 2. Celične signalne poti

Skupine tarčnih zdravil

Tarčna zdravila lahko razdelimo glede na to, na katero tarčo (molekularni označevalec) oziroma na katero pot delujejo (tabela 3 in tabela 4). Po mehanizmu delovanja ločimo monoklonalna protitelesa in male molekule. Monoklonalna protitelesa so biološka zdravila v pravem pomenu besede, ker so pridobljena z rekombinantno tehnologijo. Male molekule pa so kemično sintetizirana zdravila in ne sodijo v ozko kategorijo bioloških zdravil. Glede na tarčo, na katero delujejo, pa razdelimo tarčna zdravila na: 1. inhibitorje angiogeneze, 2. zdravila, ki delujejo na zunajcelično komponento družine receptorjev EGFR, 3. zdravila, ki delujejo na tirozin kinazno komponento družine receptorjev EGFR in 4. večtarčna zdravila, ki delujejo na več ravneh oziroma imajo svoje prijemališče na različnih korakih signalnih poti. V razvoju pa so še mnoga druga tarčna zdravila, ki delujejo na različne tarče. Trenutno je v različnih fazah kliničnih raziskav več kot štiristo tarčnih zdravil za raka. Med zanimivejšimi so zdravila, ki delujejo na poti mTOR.

OBLIKA ZDRAVILA	TARČA	ZDRAVILO
Monoklonalna protitelesa		
	HER2	Trastuzumab (Herceptin®)
	EGFR	Cetuximab (Erbix®)
	VEGF	Bevacizumab (Avastin®)
Male molekule		
	Ab1, C-kit, PDGFR	Imatinib (Gleevec®)
	EGFR1	Erlotinib (Tarceva®)
	EGFR1	Gefitinib (Iressa®)
	EGFR1 in HER2	Lapatinib (Tyverb®)
	VEGFR, PDGFR, FLT3, C-kit	Sunitinib (Sutent®)
	VEGFR, PDGFR, FLT3, C-kit, Ras - Raf	Sorafenib (Nexavar®)

EGFR = receptorji za epidermalni rastni faktor (EGFR1 ali EGFR ali HER1, HER2 ali EGFR2, HER3 ali EGFR3, HER4 ali EGFR4)
 VEGF = vaskularni rastni faktor
 VEGFR = receptor za vaskularni rastni faktor

Tabela 3. Danes uporabljena tarčna sistemska zdravila za raka, glede na molekularno tarčo.

TARČNA POT	ZDRAVILO
Inhibitorji angiogeneze	Bevacizumab
	Sunitinib
	Sorafenib
Delovanje na družino EGFR	Trastuzumab
	Cetuximab
Tirozin kinazni inhibitorji	Erlotinib
	Gefitinib
	Lapatinib
	Sunitinib
	Sorafenib
	Imatinib

Tabela 4. Danes uporabljena tarčna sistemska zdravila za raka, glede na pot, na katero delujejo.

Monoklonalna protitelesa delujejo tako, da reverzibilno ali ireverzibilno zasedejo natančno določen receptor (slika 3) ali pa se vežejo z njegovim ligandom, s čimer prekinajo določeno signalno pot. To so zdravila, ki se aplicirajo intravensko. Lahko se vežejo na receptorje EGF in s tem blokirajo znotrajcelične signalne poti, ki vodijo v rast, proliferacijo in zasevanje, ali pa receptorje VEGF, s čimer zavrejo nastanek tumorskega žilja.

Male molekule delujejo na signalne poti znotraj celice (slika 3). So v obliki tablet, zato so bolnikom veliko prijaznejše, vendar pa je s tem manj nadzorovana njihova reabsorpcija. Danes preizkušena in varna zdravila, ki spadajo med male molekule, so po načinu delovanja tirozin kinazni inhibitorji.

Posamezna tarčna zdravila

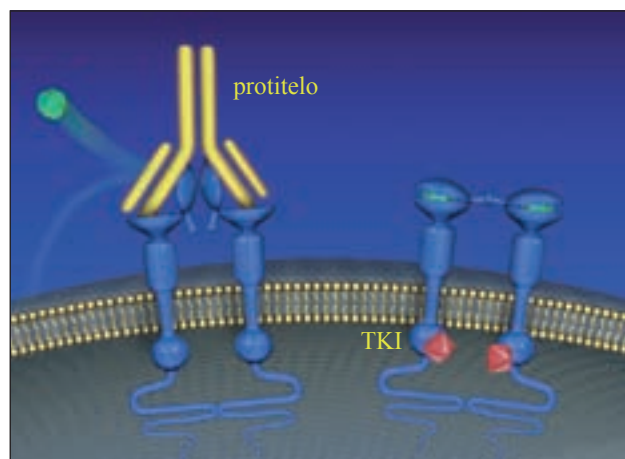
Trastuzumab je monoklonalno protiteleso, ki deluje na rakaste celice, ki prekomerno izražajo receptor HER2. Najbolje je preučen pri raku dojke. Okoli 20 % do 30 % bolnic z rakom dojke ima v tumorju prekomerno izražen receptor HER2. Ta

oblika raka je agresivnejša od drugih vrst raka dojke, naravni potek take bolezni je hitrejši, pogosteje zaseva tudi v osrednje živčevje. Odgovor na zdravljenje s trastuzumabom v monoterapiji pri napredovalem raku dojke je med 15 % in 35 %, v kombinaciji s kemoterapijo pa večji od 50 %. Pri bolnicah z napredovalim HER2-pozitivnim rakom dojke trastuzumab podaljša srednje preživetje za skoraj leto dni.

Je edino izmed tarčnih zdravil z dokazano varnostjo in učinkovitostjo v dopolnilnem zdravljenju operabilnega raka dojke. Trastuzumab značilno poveča možnosti ozdravitve bolnicam z operabilnim HER2-pozitivnim rakom dojke, ki glede na klinično simptomatiko in opravljene radiološke preiskave še ni povzročil vidnih zaskov po telesu. Štiri velike klinične raziskave, v katere je bilo vključenih več kot 13.000 bolnic po svetu, so že po razmeroma kratkem opazovalnem obdobju (približno tri leta) jasno pokazale, da zdravljenje s trastuzumabom ob drugem standardnem zdravljenju in kemoterapiji pri bolnicah s HER-pozitivno boleznijo zmanjša možnost ponovitve bolezni za polovico, možnost smrti zaradi raka dojke pa za tretjino.

Trastuzumab sinergistično deluje skupaj s hormonskim zdravljenjem – blokira tako imenovani »cross talk«, s čimer prepreči oziroma zavre nastanek odpornosti proti hormonskemu zdravljenju. Ni pa še povsem jasno, ali je njegovo delovanje s kemoterapijo sinergistično ali samo aditivno (3).

Cetuximab deluje prek EGFR, ki je prekomerno izražen skoraj pri vseh rakah debelega črevesa in danke ter ploščatoceličnih rakah glave in vratu. Njegova varnost in učinkovitost pri lokalno napredovalem raku glave in vratu je bila dokazana v klinični raziskavi, ki je pokazala, da v primerjavi s samim obsevanjem značilno, za 19,7 meseca, izboljša srednje preživetje (4). Ob tem pa razen akneiformnega izpuščaja bistveno ne poveča neželenih učinkov zdravljenja. Pri raku debelega črevesa in danke, kjer se je tudi pokazal kot učinkovito zdravljenje, je pri bolnikih, ki so predhodno prejeli večino že več kot dve liniji sistemske terapije, srednje preživetje po zdravljenju s cetuximabom 6,9 meseca, po kombiniranem zdravljenju s cetuximabom in kemoterapijo pa 8,6 meseca (5). V prvi liniji zdravljenje razsutega raka debelega črevesa pa dodatek cetuximaba k kemoterapiji podaljša celokupno preživetje v povprečju za približno pet mesecev. Seveda pa so lahko podaljšanja preživetij pri bolnikih, ki odgovorijo na zdravljenje, bistveno daljša.



Slika 3. Inaktivacija receptorja z vezavo monoklonskega protitelesa ali tirozin kinaznega inhibitorja (male molekule)

Bevacizumab, ki je prav tako monoklonsko protitelo in deluje kot inhibitor angiogeneze, je varen in učinkovit v zdravljenju raka debelega črevesa in danke, saj je v kliničnih raziskavah v kombinaciji s kemoterapijo podaljšal srednje preživetje za 4,7 meseca. Odgovor na zdravljenje pa je bil za 10 % boljši v kombinaciji v primerjavi s samo kemoterapijo (6). Pri napredovalnem raku dojke podaljšanja preživetja v raziskavi sicer niso dokazali, je pa bevacizumab značilno podaljšal srednje preživetje brez napredovanja bolezni za štiri mesece. Enako velja za nedrobnoceličnega raka ledvic.

Imatinib je tarčno zdravilo, ki je najdlje v klinični uporabi. Je večtarčno zdravilo, ki deluje predvsem na določene oblike mutacij genoma rakavih celic. Za zelo učinkovito zdravilo se je izkazal pri zdravljenju kronične mieloične levkemije in pri zdravljenju posebne oblike gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST), pri katerih je mogoče s tem zdravilom doseči večletne zazdravitve bolezni.

Sunitinib je tirozin kinazni inhibitor, ki deluje tudi kot zaviralec angiogeneze. Je eno prvih sistemskih zdraviljenj, ki se je izkazalo za učinkovito pri raku ledvice. V veliki prospektivni klinični raziskavi je sunitinib v primerjavi s standardnim zdravljenjem z interferonom bolnikom, vključenim v to raziskavo, značilno, za šest mesecev, podaljšal srednje preživetje brez ponovitve bolezni. Na to zdravilo odgovori kar polovica bolnikov z razsutim rakom ledvic, zazdravitve pa so po navadi dolge in trajajo v povprečju več kot leto dni. Bolniki, ki so prejeli sunitinib, so imeli tudi značilno daljše celokupno preživetje (7).

Sorafenib je prav tako tirozin kinazni inhibitor, ki deluje na več tarč, podobno kot sunitinib. Sorafenib deluje še kot inhibitor signalne poti Raf. To zdravilo je svojo učinkovitost prav tako potrdilo pri raku ledvice. V klinični raziskavi, v katero so bili vključeni bolniki z napredovalim rakom ledvic po napredovanju bolezni, ob predhodnem zdravljenju z interferonom, je sorafenib v primerjavi s placebom značilno podaljšal celokupno preživetje, in sicer za štiri mesece (8).

Gefitinib je tirozin kinazni inhibitor, preizkušen v kliničnih raziskavah, predvsem pri raku pljuč. Deluje prek EGFR. Zdravilo se je v drugi fazi kliničnih raziskav izkazalo kot zelo učinkovito zdravilo pri bolnikih, pri katerih je bolezen po predhodnem zdravljenju s citostatiki napredovala. Zdravilo je še zlasti učinkovito pri nekadilcih in pri bolnikih s posebno patomorfološko obliko nedrobnoceličnega raka pljuč. Ta učinkovitost naj bi bila povezana z nekaterimi mutacijami gena, ki zapisuje za receptor EGFR, mutacije pa so pri teh bolnikih pogostejše. Kot nakazujejo izsledki druge faze raziskave, je zdravilo enako učinkovito kot kemoterapija, ima pa značilno manj neželenih učinkov, kar je pri teh bolnikih izredno pomembno. Dokončen odgovor na vprašanje, katero zdravljenje je primernejše za posameznega bolnika, pa nam bo dala velika tretja faza raziskave, ki je v teku.

Erlotinib, ki deluje podobno kot gefitinib, je v veliki klinični raziskavi v primerjavi s placebom podaljšal srednje preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč, pri katerih so bile možnosti zdravljenja s citostatiki izčrpane, za dva meseca.

Lapatinib je tirozin kinazni inhibitor, ki deluje na dva receptorja EGFR, in sicer na HER1 in HER2. Do sedaj se je izkazal za učinkovito zdravilo pri zdravljenju napredovelega HER2-

pozitivnega raka dojke. Pri bolnicah, pri katerih je bolezen napredovala ob zdravljenju s trastuzumabom, je dodatek lapatiniba k citostatiku kapecitabinu značilno, za štiri mesece, podaljšal preživetje brez napredovanja bolezni (9)

Vsa zgoraj naštetna zdravila se danes uporabljajo v prej navedenih indikacijah, preizkušajo pa se še pri številnih drugih rakih. Dosedanji izsledki kažejo, da bodo različna tarčna zdravila učinkovita pri različnih rakih, kar je glede na dejstvo, da so enake tarče v različnih rakih, tudi pričakovano.

Končano je obdobje izkustvenega – empiričnega zdravljenja raka, ko smo vse bolnike z določenim rakom zdravili z enakimi zdravili. O obsegu zdravljenja je odločal bolj ali manj anatomski obseg bolezni v času, ko smo bolezen odkrili. Na podlagi tega obsega smo določali tveganje za razsoj bolezni in ocenili možne dobrobiti sistemskega zdravljenja. Takšno zdravljenje je na eni strani vodilo v prekomerno zdravljenje z vsemi njegovimi neželenimi učinki, na drugi strani pa številni bolniki z biološko agresivnimi tumorji niso prejeli sistemskega zdravljenja. Na podlagi vedno boljšega razpoznavanja biologije vsakega posameznega tumorja in njegovih molekularnih označevalcev bo mogoče veliko bolje napovedati biološko agresivnost vsakega posameznega tumorja in tako bolje razpoznati bolnike, ki imajo tolikšno tveganje za razsoj bolezni, da potrebujejo sistemsko zdravljenje. Najprej bo to preučeno v veliki prospektivni raziskavi Mindact pri operabilnem raku dojke, ki se bo izvajala tudi v Sloveniji, na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in v bolnišnici Maribor. Še pomembnejše pa je, da bomo lahko na podlagi dobrega poznavanja molekularnih lastnosti vsakega posameznega bolnika zdravili z njemu prilagojenim tarčnim zdravljenjem, ki bo prav gotovo uspešnejše od izkustvenega. Dosedanji izsledki učinkovitosti in varnosti tarčnih zdravil, kot sta imatinib in trastuzumab, nas utrjujejo v prepričanju, da bo tarčno sistemsko zdravljenje raka v naslednjih letih značilno izboljšalo možnosti ozdravitve ali vsaj dolgotrajne zazdravitve bolezni številnim bolnikom z rakom.

Tarčno zdravljenje skupaj z drugimi načini zdravljenja

Pri kombiniranem zdravljenju je zlasti pomembno, da z dodajanjem tarčnih zdravil k standardnim shemam povečamo učinkovitost zdravljenja, ob tem pa ne povečamo bistveno neželenih učinkov. Tarčna zdravila so dokazano učinkovita in varna v kombinaciji s kemoterapijo, radioterapijo in hormonsko zdravljenje. V fazi kliničnega preizkušanja pa so tudi kombinacije različnih tarčnih zdravil, ki delujejo na različne ravni celične signalne poti. S kombiniranjem različnih zdravljenj želimo doseči boljši protitumorski učinek in zmanjšati odpornost proti zdravilom.

Problem tarče in določanja tarče

Predpogoj za učinkovito tarčno zdravljenje je dobro izbrana tarča in razvoj nanjo usmerjenega specifičnega zdravila. Ker tarčna zdravila delujejo na natančno določeno tarčo v ali na rakasti celici, je za uspeh zdravljenja pomembno, da je omenjena tarča ali signalna pot, na katero zdravilo deluje, aktivna. Prekomerna aktivnost tarče lahko pomeni njeno prekomerno izraženo ali mutacijo. V nasprotnem primeru ob blokiranju poti ne bomo zaznali kliničnega učinka zdravljenja.

Pomembno je, da tarčo dobro poznamo, torej natančno vemo, na katero tarčo in na kako spremenjeno tarčo zdravilo deluje; poznamo na primer specifično mutacijo tarče, na katero deluje zdravilo, ali pa samo prekomerno izražanje tarče.

Naslednji pogoj učinkovitega tarčnega zdravljenja je pravilno določena tarča v tumorju vsakega bolnika. Tarčo moramo znati prepoznati in določiti na posameznem tumorju. Receptorje na membrani celice ali gene, ki zapisujejo za te receptorje, in encime, ki sodelujejo v različnih signalnih poteh, imenujemo tumorski molekularni označevalci. Določamo jih z metodami molekularne onkologije, med katere spadajo mikromreže za določanje genov, RT PCR ali FISH za določanje prenašalne RNA ali pa metode za določanje izražnosti določenih beljakovin v ali na celici, kot sta metodi imunohisto- ali imunocitokemičnega barvanja morfoloških preparatov tumorjev. Različne tarče se danes že določajo z različnimi metodami molekularne onkologije. Za varno in učinkovito zdravljenje s tarčnimi zdravili je zelo pomembno, da ima laboratorij, ki določa tarče, za to ustrezno znanje in izkušnje ter da je vključen v sistem kontrole kvalitete dela. Če tarče ne znamo prav poiskati in določiti, bo še tako dobro in specifično tarčno zdravilo neučinkovito, ker ga uporabljamo na populaciji tumorjev, na katere ne more delovati.

Z razvojem tarčnega zdravljenja se tako brišejo anatomske klasifikacije rakov (rak dojke, rak debelega črevesja in danke ...) in v ospredje prihaja biološka delitev rakov (HER1-, HER2-pozitiven rak ...).

Nespecifičnost tarčnega zdravljenja

Na žalost tudi tarčna zdravila niso popolnoma specifična, saj se njihove tarče – prijemaljšča delovanja – nahajajo tudi na zdravih celicah organizma. V rakasto spremenjenih celicah so te poti le bolj izražene zaradi neravnovesja med dejavniki, ki stimulirajo omenjene poti, in tistimi, ki jih zavirajo. Zato tudi tarčna zdravila niso povsem brez neželenih učinkov.

Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pojavljajo pri zdravljenju s tarčnimi zdravili, so deloma povezani s širšo skupino, ki ji zdravilo pripada. Tako se pri zdravljenju z monoklonskimi protitelesi pojavljajo alergijske in pirogene reakcije, tirozin kinazni inhibitorji povzročajo spremembe na koži, nohtih in laseh ter driske, inhibitorji angiogeneze povečajo nagnjenost k krvavitvam ter zvišujejo krvni tlak. Izraženi so tudi nespecifični neželeni učinki, kot so utrujenost, slabost, bolečine v mišicah (3-9).

Ob zdravljenju s tarčnimi zdravili, zlasti trastuzumabom, pa tudi imatinibom, so opazovali pogostejše okvare srca (10). Tarčna zdravila zavrejo signalne poti v srčni mišici, ki ščitijo srčno mišico pred različnimi poškodbami. Tarčno zdravljenje naredi srce občutljivejše za razne okvare, od takih, ki so jih povzročili citostatiki, do ishemičnih. Posamezna tarčna zdravila povzročijo tudi zastajanje vode, kar dodatno obremeni srčno mišico. Danes vemo, da je kardiotoksičnost, ki jo opažamo pri manj kot 5 % bolnic, zdravljenih z trastuzumabom, zelo majhna, če bolnice pred zdravljenjem s trastuzumabom niso imele bolezni ali okvar srca, če so mlade in prej niso prejemale kardiotoksične kemoterapije.

Številna tarčna zdravila se presnavljajo prek jeter, in sicer prek encimskih sistemov CYP. Prek teh sistemov se presnavljajo še številna druga zdravila in tudi prehranski dodatki. Pogoste so interakcije med tarčnimi in drugimi zdravili ter prehranskimi dodatki. Pomembno je, da vsakega bolnika, preden prične zdravljenje s tarčnimi zdravili, skrbno povprašamo, katera zdravila še prejema, in nato presodimo, kakšne so lahko interakcije. Številna zdravila in prehranski dodatki spremenijo farmakokinetiko tarčnih zdravil, zaradi česar so lahko tarčna zdravila slabše učinkovita ali pa bolj toksična. Ker je na podatih utemeljenega znanja o interakcijah še zelo malo, je treba pri vseh bolnikih na tarčnem zdravljenju resno premisliti, katera druga zdravila še potrebuje. Vedno se je treba izogibati polipragmaziji z zdravili, prehranski dodatki pa se pri bolnikih na tarčnem zdravljenju odsvetujejo.

Sklep

Danes je v fazi kliničnega preizkušanja množica tarčnih zdravil in vakcin, ki bodo še nadalje izboljšala preživetje bolnikov z rakom in kakovost njihovega življenja. Razsejana rakasta bolezen se spreminja v kronično in obvladljivo bolezen, kjer bomo z različnimi manj toksičnimi zdravili od današnjih bolezen obvladovali vedno daljše obdobje.

Viri

1. Osolz RF. Clinical Cancer Advances 2006: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention And Screening – A Report From the American Society Of Clinical Oncology. JCO 2006; 25: 146–162.
2. Atalay G. Novel therapeutic strategies targeting epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its downstream effectors in breast cancer. Ann Oncol 2003 Sep; 14(9): 1346–63.
3. Piccart-Gebhart MJ. Adjuvant trastuzumab therapy for HER2-overexpressing breast cancer: What we know and what we still need to learn. EJC 2006; 42: 1715–1719.
4. Cruz JJ. Targeting receptor tyrosine kinases and their signal transduction routes in head and neck cancer. Ann Oncol 2006: Advance access published July 27 2006.
5. Cunningham D. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer N Engl J Med 2004; 351: 337–45.
6. Hurwitz H. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil and Leukovorin for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2335–42.
7. Motzer JR. Sunitinib versus Interferon Alpha in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115–24.
8. Escudier B. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 125–34.
9. Moy B. Lapatinib: Current Status and Future Directions in Breast Cancer. Oncologist 2006; 11: 1047–57.
10. Tan-Chiu E. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. JCO 2005; 23: 7811–7819.