

Novosti v sistemskem zdravljenju raka

Poročilo s srečanja ASCO 2005

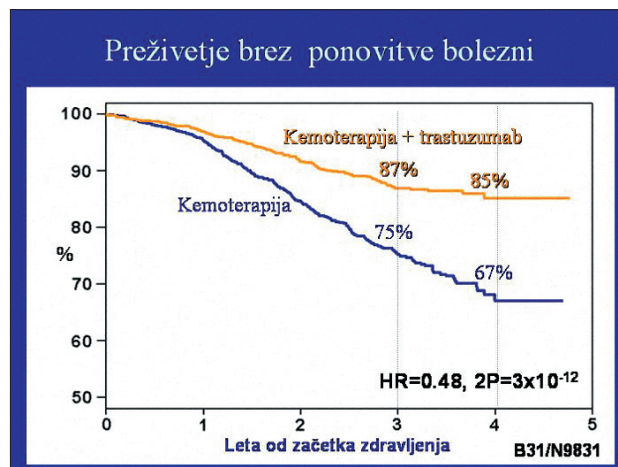
Tanja Čufer

Maja letos je bilo na Floridi 41. srečanje Ameriškega združenja za klinično onkologijo ASCO. Srečanja se je udeležilo več kot 29.000 onkologov in drugih strokovnjakov, ki se ukvarjajo z rakom in oskrbo rakavih bolnikov povsod po svetu. Čeprav gre za ameriško združenje, je veliko članov iz drugih držav in srečanje ASCO je nesporno največje in najpomembnejše letno srečanje kliničnih onkologov z vsega sveta. Najpomembnejša nova spoznanja pri preprečevanju, odkrivanju, zdravljenju in rehabilitaciji raka so praviloma prvič predstavljena strokovni javnosti prav na teh srečanjih.

V 250 sekcijah, ki jim je predsedovalo 550 najuglednejših svetovnih strokovnjakov, so bile tudi letos predstavljene številne novosti v onkologiji. Raziskovalci onkologi z vsega sveta so predstavili najnovejša spoznanja na vseh področjih onkologije, od preventive in diagnostike do zdravljenja in rehabilitacije. Najpomembnejša in najobetavnejša letos predstavljena odkritja pa so nedvomno nova spoznanja na področju tarčnega zdravljenja raka. Tarčno zdravljenje je sistemsko zdravljenje raka z zdravili, ki je v nasprotju s citostatskim zdravljenjem usmerjeno na določeno molekularno tarčo v rakavi celici. Zaradi svoje selektivne usmerjenosti na samo v rakavi celici prisotno tarčo je to zdravljenje učinkovitejše in varnejše kot citostatsko. Tarčnemu zdravljenju raka je bilo namenjeno tudi plenarno uvodno predavanje (Karnofsky Memorial Lecture) letošnjega srečanja. V izredno preglednem in poučnem predavanju z naslovom »Molecular Targeted Cancer Therapy: Future Challenges« je Charles Sawyers predstavil bazično znanje, njegov prenos v kliniko in izsledke kliničnih raziskav tarčnega zdravljenja raka, ki so v zadnjih letih že spremenili način in učinkovitost zdravljenja raka. V klinični uporabi so številna biološka tarčna zdravila, kot so retuksimab, trastuzumab, bevakuzimab, cetuksimab, imatinib, erlotinib, gefitinib in druga. Glede na prikazano v plenarnem predavanju C. Sawyersa pa prihajajo številna nova tarčna zdravila, ki bodo delovala na številne molekularne tarče in signalne poti v rakavi celici ter uspešno ustavile nenadzorovano rast in zasevanje rakavih celic. Seveda pa ostaja veliko nerešenih vprašanj, od optimalne kombinacije teh zdravljenj s standardnimi načini zdravljenja raka, najboljše možne kombinacije različnih tarčnih zdravil do iskanja najoptimalnejših načinov določanja tarče v tumorju in načinov, kako obiti rezistenco, ki se lahko razvije tudi na tarčna zdravila. Vse te dileme in nakazane poti za njihovo reševanje so bile izredno lepo predstavljene v uvodnem predavanju.

Vsekakor najpomembnejši izsledek, predstavljen na ASCO 2005, je bila učinkovitost tarčnega zdravila proti HER2-

molekularnemu označevalcu, trastuzumaba, v dopolnilnem zdravljenju raka dojk. V nabit polni dvorano, ki je bila premajhna za tisoče udeležencev, ki so hoteli prvi na svetu slišati izsledke treh velikih mednarodnih raziskav o učinkovitosti trastuzumaba v dopolnilnem zdravljenju operabilnega raka dojk, sta Edward Romond in Martine Piccart predstavila zgodovinske izsledke dveh ameriških, NSABP B-31 in NCCTG N9831, ter ene svetovne raziskave HERA. Raziskave, v katere je bilo vključenih več kot 8000 bolnic, so nesporno dokazale, da dodatek trastuzumaba k citostatskemu in/ali hormonskemu zdravljenju značilno izboljša možnosti ozdravitve bolnic z operabilnim HER2-pozitivnim rakom dojk. Tveganje za razsoj bolezni se ob enoletnem zdravljenju s trastuzumabom zmanjša za okoli polovico, relativno tveganje v skupni analizi obeh ameriških raziskav je 0,47, v raziskavi HERA pa 0,51. Kot kažejo izsledki, se bo to tveganje z leti še zmanjševalo. Kljub kratkemu sledenju bolnic so že opazne značilne razlike v preživetju (slika 1). Relativno tveganje za smrt zaradi raka



Slika 1. Preživetje bolnic, ki so bile zdravljenje s kemoterapijo v primerjavi s preživetjem bolnic, ki so bile zdravljenje s kemoterapijo in trastuzumabom.

dojk se je ob zdravljenju s trastuzumabom, ob srednji opazovalni dobi dve oziroma eno leto, v skupni analizi ameriških raziskav zmanjšalo za 38 %, v raziskavi HERA pa za 24 %. Ti revolucionarni izsledki, ki so prvič potrdili hipotezo, da tarčno zdravljenje vodi v bistveno boljše možnosti ozdravitve raka, so dvignili na noge na tisoče poslušalcev v dvorani. Številni onkologi in predstavniki bolnikov, ki se vse svoje življenje borijo s to težko boleznijo, so začutili neizmerno zadovoljstvo ob dejstvu, da smo na pragu novega uspešnega obdobja obvladovanja raka. Kot je rekel razpravljalec v tej sekciji, eden

najeminentnejših svetovnih onkologov George Sledge: "Biologija raka je spregovorila, samo prisluhniti ji moramo."

Ob revolucionarnih izsledkih učinkovitosti tarčnega dopolnilnega zdravljenja raka dojk so bili na srečanju predstavljeni še številni drugi, prav tako zelo pomembni izsledki na področju tarčnega

zdravljenja. Kot je bilo prikazano, dodatek bevakuzimaba, protitelesa proti žilnemu rastnemu dejavniku VEGFR, k citostatikom podaljša preživetje bolnic z razsutim rakom dojk. Isto zdravilo, dodano citostatikom, podaljša tudi preživetje bolnikom z napredovalim rakom debelega črevesa in bolnikom z rakom trebušne slinavke. Obetavni so tudi izsledki na področju raka ledvic. Ta rak je za citostatsko zdravljenje neobčutljiv in do sedaj praktično ni bilo na voljo učinkovitega sistemskega zdravljenja zanj. Na srečanju ASCO so bili predstavljeni izsledki kliničnih raziskav z dvema obetavnima tarčnima zdraviloma, ki zavirata rast tumorja in tvorbo žilja in ki sta pokazala razmeroma visoko stopnjo učinkovitosti pri raku

ledvic, to sta sutent in sorafenib. To sta večtarčni zdravili (multitargeted drugs), ki delujeta na številne molekularne tarče in signalne poti, zlasti t. i. signalno pot raf v rakavi celici. Z obema zdraviloma so dosegli za rak ledvic velik 40-odstotni delež zazdravitev pri bolnikih z napredovalim rakom ledvic, potem ko je odpovedalo zdravljenje z interferonom. Učinkovitost in varnost obeh zdravil se sedaj preizkušata v zgodnejšem obdobju bolezni. Predstavljeni so bili še drugi izsledki, ki kažejo na učinkovitost tarčnega zdravljenja pri številnih drugih rakih, od raka pljuč, raka glave in vratu, raka prostate pa do hemoblastoz.

Razvoj novih tarčnih zdravil je mogoč samo na podlagi razpoznavne in zanesljivega določanja molekularnih tarč

rakavi celici. Področje genomike, razpoznavne genov, ki kodirajo za določen molekularni označevalec, in proteonomike, razpoznavne beljakovin, ki so molekularne tarče, sta področji, ki sta bili na letošnjem srečanju zelo široko zastopani. Številni raziskovalci so predstavili

najnovejše izsledke v genomiki in proteonomiki raka. Priča smo bili razkritju novih genov, beljakovin in številnih genskih zapisov, ki določajo potek in prognozo posameznega raka in ki kažejo na možnost odgovora na določeno sistemsko zdravljenje. Predstavljeni so bili izsledki dveh evropskih in ene ameriške skupine, ki kažejo, da lahko metilacija nekaterih genov, kot sta gen PITX2 ali genski zapis, temelječ na 21 genih, napoveduje učinkovitost hormonskega zdravljenja raka dojk s tamoksifenom, spet drugi genski zapis pa naj bi napovedoval učinkovitost hormonskega zdravljenja z aromataznimi inhibitorji. Različni genski zapisi pa morajo biti ovrednoteni v velikih prospektivnih kliničnih raziskavah, preden jih bomo lahko uporabili pri načrtovanju zdravljenja v

vsakodnevni klinični praksi.

Nesporno je tarčno zdravljenje raka zdravljenje prihodnosti. Ostajajo pa številna odprta vprašanja glede optimalne uporabe teh zdravil, pa tudi dolgotrajnih neželenih učinkov tega zdravljenja, ki so predmet mnogih potekajočih bazičnih in kliničnih raziskav. Prvi izsledki nekaterih od njih so bili že predstavljeni na letošnjem srečanju ASCO. Naslednji bodo prav gotovo predstavljeni na naslednjih srečanjih in samo upamo lahko, da bodo tako vzpodbudni kot so bili letošnji.

*George W. Sledge:
"Biologija raka je
spregovorila, samo
prisluhniti ji moramo."*

*Gabriel N. Hortobagyi,
predsednik ASCO.
Komentar na izsledke
dopolnilnega zdravljenja
raka dojk s
trastuzumabom: "Ti
izsledki niso samo novi,
ampak so revolucionarni."*