

NOVA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE MALIGNIH BOLEZNI

Branko Zakotnik

Uvod

Ko danes raka odkrijemo, je ta že pri večini bolnikov razširjen po celem telesu, bodisi kot metastaze, ugotovljene z različnimi slikovnimi prikazi, še pogosteje pa kot mikrometastaze. Zato danes večino bolnikov zdravimo še dodatno z zdravili, kajti lokalno zdravljenje zagotavlja le začasno ozdravitev, žal velikokrat na račun hujše mutilacije (npr. zdravljenje osteosarkoma z amputacijo pred ero kemoterapije).

Sodobni trendi v boju proti malignim obolenjem so:

- **primarna preventiva**, ki bo verjetno poleg zdravega načina življenja, kot sta prehrana in gibanje, vključevala tudi preventivno zdravljenje z zdravili (rak dojke, rak debelega črevesa in danke, ...),
- **presejanje** (rak materničnega vratu, dojka, debelega črevesa in danke) omogoča, da ugotovimo raka v zelo zgodnjem stadiju razvoja, ko rak še ni razsejan in bolniki zato ne potrebujejo dodatne sistemske terapije in
- **zdravljenje** malignih bolezni, ki danes vključuje pri večini kombinacijo lokalnega zdravljenja (kirurgija, radioterapija) in zdravljenja z zdravili. Ker do danes zdravljenje malignih bolezni z zdravili, razen nekaterih izjem, ni bilo dovolj specifično in učinkovito je število bolnikov, pri katerih se bolezen ponovi, še vedno previsoko. Zaradi majhne specifičnosti, predvsem kemoterapije, pa so bili pogosto tudi sopojavi pred ero sodobnih antiemetikov precej neprijetni. Z razvojem molekularne biologije in razvojem novih zdravil, ki so večinoma usmerjena samo proti maligno spremenjeni celici, pa lahko upamo, da se bosta tako učinkovitost kot specifičnost (manj sopojavov) močno izboljšala.

Če so bili še pred kratkim v razvojnih oddelkih farmacevtskih podjetij v glavnem citostatiki, so le-ti danes bolj izjema. Nadomestila so jih predvsem zdravila, ki temeljijo na sodobnih dognanjih molekularne biologije maligne celice.

S tem prispevkom želim na enostaven način podati nekaj osnov molekularne biologije celice, nujno potrebnih za razumevanje delovanja novih zdravil pri zdravljenju raka. Na kratko bom prikazal primere, kjer ta zdravila v praksi že uporabljajo, kakšni so njihovi uspehi in nova dognanja, ki se v zvezi s tem porajajo.

Molekularna biologija maligno transformirane celice – osnova za razumevanje delovanja novih zdravil

Usklajenost med rastjo in odmiranjem celic v telesu je nujna za zdravje posameznika. Ravno v tem procesu pa prihaja do napak zaradi izredne zapletenosti mehanizmov kot posledice evolucije. Če so te mutacije takšne narave, da spremenjena celica lahko preživi in se razlikuje od matične celice tako, da se nekontrolirano deli in lahko raste tudi v drugih organskih sistemih (metastazira), govorimo o maligni celici. V tem procesu sodeluje seveda cela vrsta molekularnih mehanizmov, ki močno presegajo obseg tega prispevka, vendar se želim zaradi lažjega razumevanja omejiti na tiste, o katerih danes največ vemo in so že pomembni tudi v kliniki. V praksi še vedno predstavljajo pretežni del zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka, citostatiki, katerih glavna tarča je navadno DNA v jedru celice, včasih tudi delitveno vreteno. Možnih tarč je seveda več. Vzporedno s spoznanjem teh tarč poteka tudi razvoj novih zdravil, katerih je v predkliniki cela vrsta, veliko jih je tudi že v kliničnih raziskavah faz I, II in III, nekaj pa tudi že v vsakodnevni klinični praksi. Tako predklinični modeli kakor tudi klinične raziskave kažejo, da je učinek novih zdravil v kombinaciji s citostatiki ali hormonskimi zdravili lahko aditiven ali celo sinergističen. Verjetno bo potrebno uporabljati za obvladovanje določenega raka več zdravil hkrati, ki bodo delovala na različne tarče, ki so pa za preživetje celice seveda medsebojno povezane. Na katere tarče bo potrebno pri posameznemu bolniku ciljati, bo verjetno določeno z genskim podpisom raka pri posameznem bolniku.

Nova zdravila so usmerjena na naslednje tarče:

- rastni dejavniki (zdravila: monoklonalna protitelesa proti ravnim dejavnikom),
- receptorji za ravnne dejavnike na celični membrani maligne celice (zdravila: monoklonalna protitelesa proti receptorjem za ravnne dejavnike),
- intracelularne signalne poti (zdravila: tirozin kinazni inhibitorji, farnesil transferazni inhibitorji, COX2 inhibitorji, ...),
- angigeneza (zdravila: monoklonalna protitelesa proti vaskularnim ravnim faktorjem),
- celični matriks (zdravila: inhibitorji matriks metaloprotease),
- apoptoza (zdravila: antisense oligonukleotidi, proteasomski inhibitorji),
- kontrola celičnega ciklusa.

Podrobneje bi želel omeniti mehanizme in nova zdravila, ki so se v praksi že uveljavila (in so že registrirana bodisi v ZDA ali EU). Obsegajo dve farmakološki skupini: monoklonalna protitelesa in inhibitorje tirozin kinaze (tako imenovane male molekule).

Nova zdravila v praksi

Monoklonalna protitelesa

V kliniki so se uveljavila monoklonalna protitelesa (MoPt) proti ravnim faktorjem družine c-erb2 (trastuzumab) in proti receptorjem na membrani B celičnih limfomov (rituksimab, Ibritumomab tiuxetan vezan na izotop, tositumomab vezan na izotop). Pred kratkim je FDA registrirala tudi MoPt proti EGFR – epidermal growth factor receptor (cetuximab) in VEGF – vascular epidermal growth factor (bevacizumab) pri razsejanem kolorektalnem raku.

Monoklonalni protitelesi s katerima imamo v praksi (tudi pri nas) dejanske izkušnje sta rituksimab pri zdravljenju limfomov, bodisi sam ali še bolje v kombinaciji z že uveljavljeno kemoterapijo, in trastuzumab pri zdravljenju c-erb2 pozitivnega razsejanega raka dojke, sam ali v kombinaciji s kemoterapijo.

V prospektivni randomizirani klinični raziskavi Coiffier s sod. ugotavlja za 0.64 [0.45- 0.89] zmanjšano umrljivost po 2 letnem srednjem času opazovanja pri bolnikih z difuznim velikoceličnim B-limfomom v prvem zdravljenju. Prav tako je trastuzumab učinkovit pri zdravljenju indolentnih limfomov, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s standardnimi citostatiki.

V prospektivni randomizirani raziskavi je uporaba trastuzumaba v kombinaciji z docetakselom pri bolnicah s c-erb2 pozitivnim razsejanem rakom dojke pokazala podaljšanje srednjega preživetja za 9,4 mesecev v primerjavi s tistimi, ki so prejemale sam docetaksel, kljub temu, da so bolnice, ki so pričele s samim docetakselom ob progresu nadaljevale zdravljenje s kombinacijo trastuzumaba in docetaksela. Odgovor na zdravljenje je bil v skupini, ki je prejela kombinacijo 61% in v skupini z docetakselom 34%. O podobnih odstotkih odgovorov poročajo pri kombinaciji trastuzumaba z vinorelbinom, capecitabinom in gemcitabinom. Kje je mesto trastuzumaba v adjuvantnem zdravljenju raka dojke, kakšne so optimalne kombinacije pri zdravljenju hormonsko odvisnem raku dojke in kombinacije z drugimi novimi zdravili, ki delujejo na signalne poti v celici (cross talk) bo znano, ko bodo na voljo rezultati številnih kliničnih raziskav, ki v svetu potekajo in v katere se vključujejo tudi slovenske bolnice.

Inhibitorji tirozin kinaze

Kot magična krogla v boju proti raku se je pojavil inhibitor tirozin kinaze (TK) imatinib mesilat, ki inhibira TK bcr-abl pri kronični mieloični levkemiji, TK c-kit pri gastrointestinalnem stromalnem tumorju in TK PDGFR (platelet derived growth factor receptor) pri nekaterih gastrointestinalnih tumorjih in dermatofibrosarkoma protuberans.

V prospektivni klinični raziskavi pri kronični mieloični levkemiji, ki je primerjala standardno zdravljenje z interferonom in citarabinom z imatinib mesilatom so ugotavljali za 0.183 (0.117-0.285) manjšo verjetnost progressa pri bolnikih, ki so prejeli imatinib mesilat.

V moderni medicini je izjemna redkost, da je neko zdravilo registrirano, če ni opravljena prospektivna randomizirana klinična raziskava. Izboljšanje zdravljenja je ponavadi tako majhno, da ga moramo dokazovati z raziskavami, ki vključujejo izredno veliko število bolnikov. Ravno to se je zgodilo na primeru imatinib mesilata pri zdravljenju razsejanega gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST). Odgovor na zdravljenje, pri tej sicer neozdravljivi bolezni opažamo v 80%. Mediani čas do progressa bolezni trenutno še ni zanesljivo znan, saj je zdravilo v uporabi v klinični praksi komaj nekaj let.

Takšnega uspeha pa niso dosegli z TK inhibitorjem EGFR gefitinibom, saj sta bili veliki prospektivni klinični raziskavi pri nemikrocelularnem raku pljuč v kombinaciji s kemoterapijo veliko razočaranje. Dodatek gefitiniba namreč ni izboljšal izhoda zdravljenja. Gefitinib je registriran v ZDA v monoterapiji za zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč, ko je zdravljenje s kemoterapijo že izčrpano.

V razvoju je še veliko novih TK inhibitorjev, usmerjenih tudi proti več vrstam TK hkrati. Velika prednost teh zdravil je enostavno peroralno jemanje in blagi sopojava.

Zaključek

Ker je tudi rast tumorjev podvržena Darwinovim zakonom naravnih selekcij, je zdravljenje tumorjev z zdravili lahko uspešno toliko časa, dokler se ne razvije rezistenca kot posledica mutacij. Verjetno bo potrebno planirati izbor zdravil, ki delujejo na izražene tarče (mutirane konstitutivno aktivne gene) pri vsakem tipu tumorja in za vsakega bolnika posebej, in na ta način preloščiti naravne zakone selekcije. Tehnike molekularne patologije, ki to omogočajo, že prihajajo v prakso, kot je bilo prikazano v predhodnih prispevkih. Na osnovi genskega zapisa tumorja si bomo izbrali zdravila, ki bodo pri posameznem bolniku najbolj primerna.

Literatura

1. Mazieres J, Pradines A, Favre G. Perspectives on farnesyl transferase inhibitors in cancer therapy.
2. Hojilla CV, Mohammed FF, Khokha R. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors direct cell fate during cancer development. *Br J Cancer* 2003; 89: 1817-21.
3. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
4. Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R et al. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer. *Oncology* 2004; 66: 38-45.
5. Drucker B. ST1571 (Imatinib) versus interferon (IFN) + cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 1a.

6. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-64.
7. Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 82: 241-50.
8. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-64.
9. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000; 19: 6550-65.