

TRENDI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU SOLIDNIH RAKOV

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

V zadnjih letih smo priča eksploziji novih odkritij različnih molekularnih in bioloških značilnostih razvoja in napredovanja raka. Ta spoznanja so spremenila naše razumevanje bolezni in usmerila raziskovalce v nove pristope zdravljenja raka. Prevladala je obravnava, ki je prilagojena vsakemu bolniku (angl. precise medicine). Drugo novo področje zdravljenja raka je imunoterapija z zaviralci nadzornih točk, ki ni več usmerjena na rakavo celico, pač pa prek imunskih celic vzpodbudi imunski odgovor proti rakavi celici.

Bolniku prilagojena obravnava in imunoterapija sta postala nova načina zdravljenja raka, ki sta dopolnila spekter že desetletja znanih in uporabljenih sistemskih zdravil in izboljšala uspešnost obvladovanja različnih rakov, hkrati pa tudi zelo povečala obseg dela in ceno zdravljenj. V naslednjem desetletju pričakujemo razvoj novih tarčnih zdravil in imunoterapije, ter kombinacije že znanih in novih zdravljenj, čemur moramo slediti s kadrovske, prostorske in finančno prilagoditvijo organizacije onkologije v državi.

Uvod

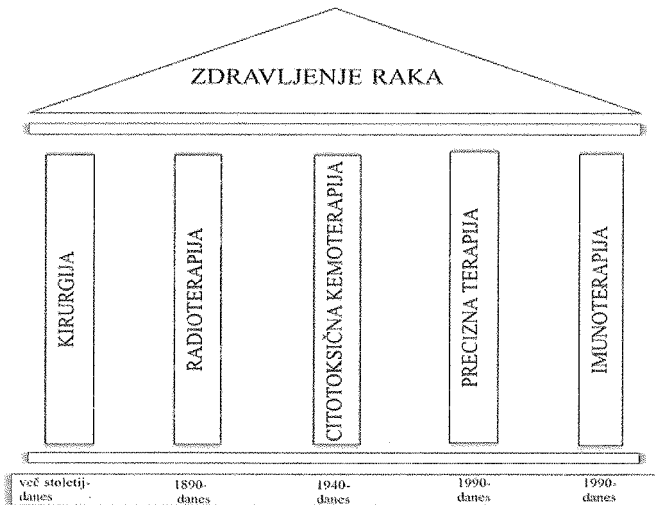
Sistemske zdravljenje raka je najmlajši način zdravljenja raka, ki pa je v dobrih šestih desetletjih, odkar obstaja, naredilo neverjeten razvoj. Prva prelomnica sistemskega zdravljenja raka je bila uporaba dušikovega iperita v zdravljenju levkemij ob koncu druge svetovne vojne, nato uporaba kombinacij različnih citostatikov v šestdesetih letih. S kemoterapijo so nekateri razsejani raki postali obvladljivi ali celo ozdravljivi. V sedemdesetih letih je prišlo do miselnega preskoka in dojemanja biologije solidnih rakov. Takrat je, najprej pri raku dojk, prevladala hipoteza, da to ni lokalna, pač pa sistemska bolezen. Sledila je prva uporaba kombinirane kemoterapije v dopolnilnem zdravljenju v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja. Uspeh dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo je spodbudil razvoj enakega pristopa v zdravljenju raka debelega črevesa in danke in drugih pogostih solidnih rakov. Kemoterapija je še vedno nepogrešljiv del zdravljenja solidnih rakov in tudi v naslednjem desetletju ter verjetno tudi dlje ni pričakovati njene opustitve. V sedemdesetih letih, potem ko so odkrili estrogenske receptorje pri raku dojk in androgene receptorje pri

raku prostate, so začeli uvajati hormonska zdravljenja, najprej tamoksifen pri raku dojke konec sedemdesetih letih prejšnjega stoletja, nato antiandrogene v osemdesetih in zaviralce aromataze v devetdesetih letih prejšnjega stoletja. Hormonska terapija je bila že prvi način tarčnega zdravljenja in je še danes ter bo tudi v bodoče temeljno sistemsko zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojke in raka prostate.

Bolniku prilagojeno zdravljenje in imunoterapija solidnih rakov

Z razvojem molekularne biologije so raziskovalci odkrivali lastnosti rakavih celic, ki so postale tarča za iskanje zdravil, usmerjenih proti njim. Odpri se so nove dimenzije in spremenil se je pogled na način zdravljenja raka. Začelo se je obdobje bolniku prilagojene obravnave (sopomenke so tudi personalizirano zdravljenje, individualizirano zdravljenje). To je pristop, ki v zdravljenju cilja na posamezne značilnosti rakavih celic in bolnikov. Odkrivali so različne tarče na rakavih celicah in v njih, razvijala so se nova in nova tarčna zdravila v obliki monoklonskih protiteles in malih molekul. Hkrati se je začela razvijati tudi imunoterapija, ki ni ciljala neposredno rakavih celic, pač pa na imunske celice in prek njih spodbudila obrambo proti rakavim celicam.

Če so bili še pred dvema desetletjema trije osnovni nosilci boja z rakom kirurgija, radioterapija in neselektivna citotoksična kemoterapija, sta se sedaj pridružila še dva: bolniku prilagojeno zdravljenje in imunoterapija (slika 1).



Slika 1: Podporni stebri zdravljenja raka (Povzeto po Davidson N, AACR 2016)

V tabelah 1-3 so navedena zdravila, ki so trenutno že v uporabi za zdravljenje glede na molekularne značilnosti različnih rakov. V Tabeli 1 so navedena tarčna zdravila v obliki malih molekul, v Tabeli 2 tista v obliki monoklonskih protiteles, v Tabeli 3 pa imunoterapija z zaviralci nadzornih točk.

Tabela 1: Tarčna terapija z malimi molekulami

Učinkovina (ime)	Tarče	Odobrene indikacije
Afatinib (Gilotrif)	EGFR, HER2	nedrobnocelični rak pljuč z aktivacijsko(imi) mutacijo(ami) EGFR;
Alectinib (Alecensa)	ALK	nedrobnocelični rak pljuč
Axitinib (Inlyta)	KIT, PDGFR β , VEGFR1/2/3	rak ledvičnih celic
Ceritinib (Zykadia)	ALK	nedrobnocelični rak pljuč
Kabozantinib (Cabometyx, Cometriq)	FLT3, KIT, MET, RET, VEGFR2	medularni rak ščitnice, rak ledvice
Kobimetinib (Cotellic)	MEK	melanom (z mutacijo BRAF V600E ali V600K)
Krizotinib (Xalkori)	ALK, MET, ROS1	nedrobnocelični rak pljuč
Dabrafenib (Tafinlar)	BRAF	Melanom
Erlotinib (Tarceva)	EGFR	nedrobnocelični rak pljuč, rak trebušne slinavke
Everolimus (Afinitor)	mTOR	nevroendokrini rak trebušne slinavke, gastrointestinalnega trakta, pljuč, rak ledvic, astroцитom, rak dojke (HR+, HER2-)
Gefitinib (Iressa)	EGFR	nedrobnocelični rak pljuč
Imatinib (Gleevec)	KIT, PDGFR, ABL	GIST (KIT+)
Lapatinib (Tyverb)	HER2, EGFR	rak dojke (HER2+)
Lenvatinib (Lenvima)	VEGFR2	rak ščitnice, rak ledvic (registriran samo pri FDA)
Olaparib (Lynparza)	PARP	rak jajčnikov (z mutacijo BRCA)
Osimertinib (Tagrisso)	EGFR	nedrobnocelični rak pljuč (z mutacijo EGFR T790M)
Palbociclib (Ibrance)	CDK4, CDK6	rak dojke (ER+, HER2-)
Pazopanib (Votrient)	VEGFR, PDGFR, KIT	rak ledvic
Regorafenib (Stivarga)	KIT, PDGFR β , RAF, RET, VEGFR1/2/3	rak debelega črevesa in danke, gastrointerstinalni stromalni tumor
Sonidegib (Odomzo)	signalna pot Hedgehog	bazalnocelični rak kože
Sorafenib (Nexavar)	VEGFR, PDGFR, KIT, RAF	hepatocelularni rak, rak ledvic, rak ščitnice
Trametinib (Mekinist)	MEK	melanom (z mutacijo BRAF V600)
Vandetanib (Caprelsa)	EGFR, RET, VEGFR2	medularni rak ščitnice
Vemurafenib (Zelboraf)	BRAF	melanom (z mutacijo BRAF V600)
Vismodegib (Erivedge)	PTCH, signalna pot Hedgehog	bazalnocelični rak kože

Tabela 2: Monoklonska protitelesa in druga parenteralna tarčna zdravila

Učinkovina	Tarče	Odobrene indikacije
Ado-trastuzumab emtansin (Kadcyla)	HER2	rak dojk (HER2+)
Bevacizumab (Avastin)	VEGF ligand	rak vratu maternice, rak debelega črevesa in danke, rak jajčnika/jajcevoda, rak peritoneja, glioblastom, nedrobnocelični rak pljuč, rak ledvic
Cetuximab (Erbix)	EGFR	rak debelega črevesa in danke, ploščatocelični rak glave in vratu
Denosumab (Xgeva)	RANKL	gigantocelični tumor kosti
Necitumumab (Portrazza)	EGFR	skvamozni nedrobnocelični rak pljuč
Panitumumab (Vectibix)	EGFR	rak debelega črevesa in danke (z divjim tipom KRAS)
Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	melanom, nedrobnocelični rak pljuč (PD-L1+)
Pertuzumab (Perjeta)	HER2	rak dojk (HER2+)
Ramucirumab (Cyramza)	VEGFR2	rak debelega črevesa in danke, rak želodca, nedrobnocelični rak pljuč
Temsirolimus (Torisel)	mTOR	rak ledvice
Trastuzumab (Herceptin)	HER2	rak dojk (HER2+), rak želodca (HER2+)
Ziv-aflibercept (Zaltrap)	PIGF, VEGFA/B	rak debelega črevesa in danke,

Tabela 3: Imunoterapija z zaviralci nadzornih točk

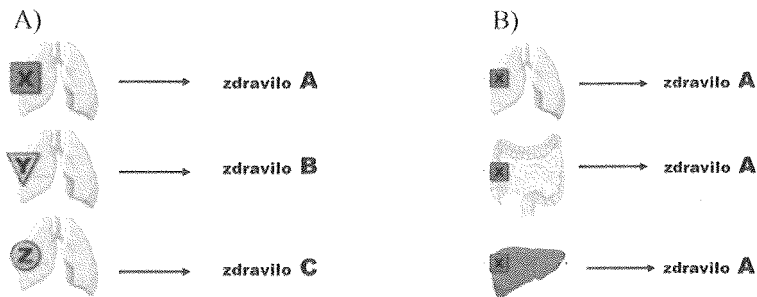
Učinkovina	Tarče	Odobrene indikacije
Atezolizumab (Tecentriq)	PD-L1	urolelni rak
Ipilimumab (Yervoy)	CTLA-4	Melanom
Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	melanom, nedrobnocelični rak pljuč (PD-L1+)

Spremenjen pristop h kliničnim raziskavam

Z razvojem bolniku prilagojenega zdravljenja se spreminja tudi načrtovanje kliničnih raziskav. Če so v preteklosti klinične raziskave preučevale učinkovitost določenega zdravljenja pri določeni lokalizaciji oz. določenem patohistološkem tipu raka, se v novem načrtovanju kliničnih raziskav mora upoštevati kompleksnost in molekularna raznolikost raka. Razvil se je nov pristop in nov tip kliničnih raziskav.

Prvi tip so t. i. raziskave »pod dežnikom« (angl. Umbrella trials), ki testirajo različna zdravljenja v skupini bolnikov z istim rakom, vendar pa znotraj tega glede na različne celične tarče (Slika 2A).

Druga skupina so raziskave »v košari« (angl. Basket trials), katerih namen je zdraviti raka glede na isto tarčo oz. določeno mutacijo, ne glede na histologijo oz. lokalizacijo raka (Slika 2B).



Slika 2: Zasnova raziskave A) »pod dežnikom«; B) »v košari«

Kaj si ohetamo čet deset let

Prihodnost je težko predstavljiva, zagotovo pa pestra in vznemirljiva. Osnova zdravljenja bo natančno razpoznavanje lastnosti rakave celice in njenega genskega zapisa ter tem lastnostim prilagojeno tarčno zdravljenje.

Pričakujemo nadaljnji razvoj imunoterapije, ne le s trenutno »vročimi« zaviralci nadzornih točk, pač pa tudi z novimi pristopi. Ena od teh je t. i. terapija CAR (angl. chimeric antigen receptor), kjer je osnova zbiranje T-celic iz bolnikove krvi, preobrazba teh z genskim inženiringom, da razpoznajo določene beljakovine na rakavi celici, in nato sledi vrnitev spremenjenih celic T v kri bolnika, da napadejo rakave celice. Pričakujemo tudi nadaljnji razvoj tumorskih cepiv.

Naslednje področje je epigenetska terapija. Epigenom koordinira izražanje genov tako, da s posebnimi molekulami označi DNK in proteine ter skrbi za pravilno zvijanje genoma. Najbolje raziskana epigenetska procesa sta metiliranje DNK, to je vezava metilnih skupin na verigo DNA, in acetilacija histonov, kjer se z vezavo acetilnih skupin na histone nadzira zvijanje DNA okrog teh proteinov. Če nastane napaka v epigenetskih mehanizmih, se lahko utiša prepisovanje supresorskih genov, ki sicer nadzirajo rast celice. Omenjeni kritični epigenetski procesi nudijo nova prijemališča za zdravljenje raka.

Ali stroka sledi hitremu razvoju sistemskih terapij

Vpeljevanje vseh novih tarčnih zdravil in imunoterapije trenutno predstavlja velik izziv organizaciji dela internistov onkologov v Sloveniji. Trenutno se že

spopadamo s hudim pomanjkanjem ustreznih specialistov. Kljub naporom vzpostavitve mreže internistov onkologov (IO) po celi državi, se nam ta mreža trga na več koncih, prostorske možnosti na Onkološkem inštitutu pa že v tem trenutku niso več zadostne.

V primerjavi z večino evropskih držav je trenutno število IO v Sloveniji občutno premajhno. Trenutno na Onkološkem inštitutu Ljubljana dela 27 IO (od teh so trenutno štirje na daljši odsotnosti). Zunaj Onkološkega inštituta Ljubljana (UKC Maribor, Klinika Golnik, SB Nova Gorica) dela pet IO, v teh bolnišnicah ter Celju in Slovenj Gradcu pa še sedem internistov s pridobljenimi znanji iz internistične onkologije, ki pa tej stroki posvečajo večinoma samo del časa. V Tabeli 4 so prikazana razmerja med številom bolnikov in številom internistov onkologov v različnih evropskih državah. V izračunu so upoštevane dejanske oz. predvidene incidence vseh rakov razen nemelanomskega kožnega raka ter dejansko oz. predvideno število IO v državi v letih 2008, 2015 in 2020. Kljub podvojitvi števila IO od leta 2008 do 2015 smo še vedno krepko pod povprečjem evropskih držav, trenutno slabše razmerje je, po dostopnih podatkih, le v Franciji in Veliki Britaniji. Tudi v letu 2020 glede na trenutno število specializantov razmerje še ne bo ugodno in bo število IO v naši državi 2-krat manjše kot v Italiji, na Švedskem in Finskem, ter kar 3-krat manjše kot v sosednji Avstriji (Tabela 4).

Tabela 4. Razmerja med številom novo zbolelih za rakom in številom IO v Evropi (povzeto po Ref. de Azambuja E et al. Ann Oncol 2014)

Država	Razmerja med številom novo zbolelih za rakom in številom IO		
	Leto 2008	Leto 2015	Leto 2020
Avstria	125	94	77
Belgija	292	308	304
Bolgarija	458	341	284
Finska	159	139	123
Francija	539	458	416
Nemčija	279	182	146
Madžarska	113	88	79
Italija	184	137	114
Nizozemska	364	270	229
Portugalska	209	184	175
Švedska	136	117	108
Velika Britanija	1067	697	569
Slovenija*	693	354	218

V izračunu za Slovenijo so upoštevane dejanske in predvidene incidence vseh rakov brez nemelanomskih kožnih: 10.408 za leto 2008, 12.039 za leto 2015 in 12.000 za leto 2020, ter dejansko in predvideno število IO (vključeni tudi internisti s pridobljenimi znanji iz internistične onkologije): 15 za leto 2008, 34 za leto 2015 in 55 za leto 2020.

Zaključek

V sistemskem zdravljenju solidnih rakov bo v prihodnjem desetletju prevladala bolniku prilagojena obravnava, ki bo temeljila na posameznih molekularnih/genetskih lastnosti tumorjev in značilnostih bolnika. Zaznamovala ga bo tudi imunoterapija, pričakujemo pa tudi preboj na področju epigenetike. Standardno zdravljenje s kemo- in hormonsko terapijo kljub temu ne bo zatonilo. Pričakujemo nove kombinacije različnih zdravil in izrazito povečan obseg dela, ne le na račun novih zdravljenj, pač pa tudi uspešnejšega in s tem daljšega trajanja zdravljenja. Hkrati je pričakovati zelo veliko povečanje stroškov za sistemsko zdravljenje raka.

Viri

1. Abramson, R. 2016. Overview of Targeted Therapies for Cancer. My Cancer Genome <https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/overview-of-targeted-therapies-for-cancer/> (Updated August 8 2016).
2. Andre F, Mardis E, Salm M, Soria JC, Siu LL, Swanton C. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol* 2014;25 (12): 2295-2303.
3. de Azambuja E, Ameye L, Paesmans M, Zielinski CC, Piccart-Gebhart M, Preusser M. The landscape of medical oncology in Europe by 2020. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):525-8
4. Davidson NE, Armstrong SA, Coussens LM et al. AACR Cancer Progress Report 2016. *Clin Cancer Res.* 2016 Oct 1;22(19 Supplement):S1-S137.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011; 144(5):646-74.
6. DeVita VT Jr., Rosenberg SA. Two Hundred Years of Cancer Research. *N Engl J Med* 2012; 366(23):2207-14.
7. Nicodemus CF . Antibody-based immunotherapy of solid cancers: progress and possibilities. *Immunotherapy.* 2015;7(8):923-39.
8. Zardavas D, Piccart-Gebhart M. New generation of breast cancer clinical trials implementing molecular profiling. *Cancer Biol Med.* 2016 Jun;13(2):226-35.