

# **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA VČERAJ, DANES, JUTRI**

## **Systemic treatment of cancer: past, present, future**

**Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.**

Onkološki inštitut Ljubljana  
Sektor internistične onkologije

jocvirk@onko-i.si

### **IZVLEČEK**

Zdravljenje rakave bolezni je kompleksno in sestavljeno iz različnih načinov zdravljenja: kirurgije, obsevanja in sistemskega zdravljenja. Različne načine zdravljenja med seboj tudi kombiniramo, sočasno ali v časovnem zaporedju. Sistemsko zdravljenje je najbolj raznoliko in sestavljeno iz klasičnih kemoterapevtikov, hormonskih zdravil, tarčnih zdravil in modulatorjev biološkega odgovora, v zadnjem obdobju pa tudi iz imunoterapije. Citostatiki delujejo na sintezo DNK, RNK in proteinov in s tem na delitev celic. Hormoni in njihovi antagonisti povečujejo in zavirajo naravno avtokrino in parakrino delovanje preko hipotalamo-hipofizne osi. Tarčna zdravila delujejo na določeno tarčo, ki je v malignih celicah veliko bolj izražena kot v zdravih, so zato bolj selektivna in imajo manj neželenih učinkov. Imunoterapija spodbuja imunski sistem v prepoznavanju in uničevanju rakastih celic. Vsa sistemska zdravljenja imajo tudi neželene učinke, ki so različno izraženi. Če jih predvidimo, jih lahko preprečujemo, omilimo in zdravimo.

Sistemsko zdravljenje raka je neoadjuvantno, adjuvantno in zdravljenja metastatske bolezni. Hormonsko zdravljenje in kemoterapija sta najstarejša načina zdravljenja, tarčna in biološka zdravljenja veliko mlajša, najmanj časa pa je v uporabi sodobna imunoterapija, ki se še nadalje razvija, genska terapija pa je še v razvoju.

**Ključne besede:** citostatiki, tarčna zdravila, hormonska zdravila, modulatorji biološkega odgovora, imunoterapija

## **ABSTRACT**

Cancer treatment is complex and consists of different treatment modalities: surgery, radiation therapy, and systemic therapy. Various methods of treatment are combined simultaneously or in a chronological order. Systemic treatment is the most diverse and consists of conventional chemotherapeutic agents, hormonal drugs, targeted drugs, biological response modulators, and lately, also immunotherapy. Cytostatics act on the synthesis of DNA, RNA and proteins, and thus the division of cells. Hormones and their antagonists inhibit the natural increase and autocrine and paracrine operation via the hypothalamic-pituitary axis. Target drugs act on a specific target, which is more pronounced in the malignant cells than in the healthy ones, are more selective, and have fewer side effects. Immunotherapy stimulates the immune system to recognize and destroy cancer cells. All systemic treatments also have side effects that are differentially expressed and, if foreseen, can be prevented, mitigated and treated. Systemic treatment of cancer is neoadjuvant, adjuvant, and the treatment of metastatic disease. Hormonal treatment and chemotherapy are the oldest methods of treatment, targeted therapy and biologics are much younger, modern immunotherapy has been in use for the least amount of time with an on-going development, whereas gene therapy is still in development.

**Key words:** cytostatic agents, targeted drugs, hormonal therapy, biological response modulators, immunotherapy

## UVOD

Zdravljenje bolnikov z rakom je odvisno od vrste raka, razširjenosti bolezni ob postavitvi diagnoze, stanja zmogljivosti bolnika in tudi sočasnih drugih bolezni.

Operacija in obsevanje sta lokalna načina zdravljenja, ki ju uporabljamo pri zdravljenju primarnega raka. Velikokrat sta premalo obsežna, da bi z njima dosegli ozdravitev, saj je rak v času, ko postavimo diagnozo, mnogokrat že sistemska bolezen.

Bolezni krvi in krvotvornih organov, kot so levkemije in limfomi, so zaradi svojega nastanka že v začetku sistemska bolezen in jih zdravimo s sistemskim zdravljenjem.

Bolnike s solidnimi tumorji zdravimo lokalno s kirurškimi posegi, vendar pa jih ima več kot polovica že ob postavitvi diagnoze mikrozasevke, zaradi česar potrebujejo tudi sistemske zdravljenje.

Pogosto pa rakavo bolezen odkrijemo šele v obdobju, ko ima bolnik že makrozasevke, pri njih lokalno zdravljenje ne zadostuje, bolnike zdravimo sistemsko.

Veliko bolnikov z rakom potrebuje sistemsko zdravljenje ob enem ali obeh lokalnih zdravljenjih (kirurškem posegu in/ali obsevanju).

Bolnike z rakom sistemsko zdravimo s:

- citostatiki (kemoterapija),
- hormoni (hormonska terapija),
- modifikatorji imunskega odgovora,
- tarčnimi zdravili,
- imunoterapijo

## **Kemoterapija**

Začetki kemoterapije sodijo v 40. leta 20. stoletja, ko so odkrili prve citostatike. Osnovni princip kemoterapije je uničevanje rakastih celic s kemično snovjo in s tem zdravljenje bolnika z rakom. Cilj kemoterapije je čim bolj selektivno uničenje rakaste celice in čim manjše uničevanje zdravih celic, vendar pa se vplivu na zdrave celice ne moremo povsem izogniti. Rakaste celice so zaradi svoje celične kinetike, biologije in proliferativnih značilnosti mnogo bolj občutljive za citostatično delovanje od zdravih celic. Vpliv citostatikov na tumor je odvisen od rastnih značilnosti tumorja. Sorazmeren je številu celic, ki sintetizirajo DNK, in obratno sorazmeren rasti tumorja. Čim večja je tumorska masa, tem težje je bolezen ozdravljiva. Kemoterapija je tem bolj uspešna, čim krajši je podvojitveni čas.

Citostatiki delujejo na celico, ki se deli. Za citostatike najbolj občutljivi sta faza sinteze DNK (faza S) in faza mitoze (faza M), ko se celica deli na dve hčerinski celici.

Citostatike delimo na fazno specifične: etopozid, metotreksat, vinkristin, vinblastin, merkaptopurin in fazno nespecifične: antraciklini, alkilizirajoči agensi, 5-fluorouracil, kapecitabin, dakarabazin, mitomicin.

Delimo jih tudi po načinu delovanja, in sicer:

### Alkilanti

Njihov cilj delovanja so prečne vezi v DNK. Po kemični strukturi so to iperiti (ciklofosamid, ifosfamid), alkilsulfonati (busulfan), derivati nitrozauree (lomustin, karmustin), derivati iperita (melfalan, klorambucil), triazeni (dakarabazin), spojine platine (cisplatin, karboplatin, oksaliplatin), aziridini oz. etilenimin (tiotepa).

### Antimetaboliti

Cilj njihovega delovanja je biosinteza jedrnih kislin. Kemično so analogi folne kisline (metotreksat), purinski analogi (merkaptopurin), pirimidinski analogi (5-fluorouracil, kapecitabin, ara-c, gemcitabin).

### Antibiotiki z protitumorskim učinkom

Delujejo na DNK. Kemično so antraciklini (epidokсорubicin, dokсорubicin, mitokсанtron, idarubicin), mitomicin (mitomicin C), bleomicin (bleomicin).

### Zaviralci delitvenega vretena

Delujejo na tubulin delitvenega vretena. Po kemični strukturi so vinka alkaloidi (vinblastin, vinkristin, vindezin, vinorelbin), taksani (paklitaksel, docetaksel) in podofilini (etopozid, tenipozid).

## **Hormonsko zdravljenje**

Hormonsko zdravljenje je ena od najstarejših oblik zdravljenja raka. Hormonsko zdravljenje uporabljamo pri hormonsko odzivnih rakih, to so tisti, ki za svojo rast in razvoj potrebujejo steroidne hormone: rak dojke potrebuje za rast estrogene, rak prostate pa androgene. Rakave celice hormonsko odzivnega raka vsebujejo molekule beljakovin, hormonske receptorje, na katere se vežejo steroidni hormoni. Omenjena povezava spodbudi rast raka. Hormonsko zdravljenje so vsi postopki in uporaba zdravil, ki nižajo raven steroidnih hormonov v krvi. To lahko dosežemo z odstranitvijo jajčnikov, mod – ablativna hormonska terapija, z onemogočanjem pretvorbe prohormonov v ustrezne hormone (estrogene, androgene) ali pa z uporabo antiestrogenov in antiandrogenov.

Osnovni princip hormonske terapije ostaja ves čas enak in se ni spremenil, spremenili pa so se načini in možnosti hormonskega zdravljenja. Obsežne (mutilirajoče) kirurške posege je danes zamenjalo hormonsko zdravljenje z zdravili. Uporabljamo selektivne oblikovalce estrogenih receptorjev, zaviralce aromataz, agoniste LHRH, progesterone in antiandrogene. Hormonsko zdravljenje metastatske bolezni je lahko učinkovito le določen čas, nato pa se pojavi odpornost proti zdravilu. V takem primeru uporabimo drugo vrsto in nato tretjo vrsto hormonskega zdravljenja.

## Tarčna zdravila

Tarčna zdravila so tista, ki delujejo na točno določeno mesto v/na celici. Ideja o usmerjanem zdravljenju sega desetletja nazaj. Z odkritjem človeškega genoma je bila dana osnova za določanje bioloških lastnosti tumorja in razvoja tarčnih zdravil. Rakave celice so spremenjene lastne celice, ki so ušle normalnemu uravnavanju delitve in rasti ter programirane celične smrti. Pri tem procesu so zelo pomembni protoonkogeni (celični onkogeni), bistveni nadzorni proteini celične rasti in razmnoževanja. V zdravih celicah je izražanje teh proteinov in njihovih receptorjev skrbno uravnavano. Včasih pa se pojavijo celice, ki se ne odzovejo na normalen mehanizem uravnavanja, kar pripelje do razvoja raka. Razvoj molekularne biologije je omogočil številna spoznanja o celičnih mehanizmih, ki omogočajo nenadzorovano rast in razmnoževanje rakastih celic in s tem tudi njihovo zaviranje. Molekule, ki so odgovorne za rast in razvoj rakastih celic, so postale možne tarče za nova zdravila. Večina zdravil pri tarčnem zdravljenju učinkuje na molekule, ki jih je več na/v rakastih celicah kot zdravih celicah ali pa se vpletajo v procese, ki so veliko pomembnejši za rast in razvoj rakavih kot normalnih celic. Kot možne tarče so lahko apoptoza, celični matriks, antigeni, angiogeneza, signalne poti, vendar pa so v redni klinični uporabi le zadnji trije.

### Zaviranje angiogeneze

Tumor raste do velikost 1-2 mm v premeru brez potrebe po lastnih žilah, ki bi ga oskrbovale. Večji aktivni tumorji pa zahtevajo lastne žile, ki rakastim celicam omogočajo dotok kisika in hranilnih snovi. Tumorji, ki se oskrbujejo s pomočjo lastnih žil, pričnejo rasti izredno hitro in postanejo klinično zaznavni. Tumorske celice izločajo molekule žilnega endotelnega rastnega dejavnika (VEGF), ki potuje do žil v okolici in stimulira njihovo rast v smeri tumorja, ga postopno prerastejo in s tem omogočijo nadaljnjo rast tumorja in možnost metastaziranja. To žilje ni normalno in zato so pogoste krvavitve iz tumorjev. Zdravila, ki zavirajo rast žilja v tumorjih, so monoklonsko protitelo proti VEGF - bevacizumab, monoklonsko protitelo proti VEGFR2 – ramucirumab in rekombinantni fuzijski protein, ki se veže na VEGFR1 in 2 - aflibercept. Zdravila uporabljamo skupaj s kemoterapijo.

### Signalne poti

Za maligno transformacijo sta ključni dve signalni poti: kinazna pot RAS-Raf-MAP in fosfoionizid – 3OH-kinazna pot. Večina tarčnih zdravil, ki delujejo na signalno pot, je usmerjenih proti tema dvema potema.

Zaviranje rasti tumorja preko delovanje na signalne poti je mogoče na več nivojih. Zunajcelično lahko delujemo s protitelesi, ki se vežejo na receptorje za rastne dejavnike, znotrajcelično pa preko inhibicije kinaze.

Protitelesa, ki jih uporabljamo, so protitelesa proti receptorjem za epidermalne rastne dejavnike (EGFR). Rakaste celice solidnih tumorjev na svojih membranah prekomerno kopičijo EGFR. Dimerizacija receptorjev sproži znotrajcelično signalno kaskadno pot, aktivacijo genov in stimulacijo napredovanja celičnega cikla, s tem pa delitev celice in rast tumorja. Protitelesa pa blokirajo receptorje in s tem prej omenjeno njihovo delovanje. V klinični uporabi sta cetuksimab in panitumumab, ki blokirata EGFR1, in trastuzumab, pertuzumab in trastuzumab - emtazin, ki blokirata EGFR2 (HER2). Dodatek cetuksimaba, panitumumaba, trastuzumaba ali pertuzumaba kemoterapiji poveča njen učinek in s tem preživetje zdravljenih bolnikov. V klinični uporabi so tudi že inhibitorji tirozinkinaze, zaviralci, ki delujejo na več kinaz, in zaviralci kinaze mTOR, in sicer: imatinib, gefitinib, erlotinib, nintadanib, afatinib, sunitinib, sorafenib, lapatinib, dasatinib in temsirolimus. So male molekule, ki znotrajcelično blokirajo signalno pot. Zdravila so v obliki tablet, razen temsirolimusa, ki je za iv. uporabo. Zaviralci B-RAF-kinaze so skupina zdravil, ki se uporabljajo pri tumorjih z mutacijo gena BRAF in blokirajo prenos signala v celično jedro in s tem proliferacijo celic. V klinični uporabi sta vemurafenib in dabrafenib. Pri tumorjih z mutacijo gena BRAF uporabljamo tudi zaviralce MEK, kot sta kobimetinib in tremetinib, običajno z zaviralci B-RAF-kinaze.

V skupino zaviralcev ALK sodita krizotinib in ceritinib, ki zavirata poleg ALK še ROS.

V skupino zaviralcev PARP sodi olaparib, ki zavira PARP (poli-ADP-riboza polimeraza), encim, udeležen pri popravilu DNK. Deluje proti raku pri ljudeh z dednimi mutacijami genov BRCA1 ali BRCA2.

### Transkripcija in diferenciacija

Trabektedin zavira DNA-vezavo onkogenega transkripcijskega faktorja FUS-CHOP in obrne transkripcijsko. Z vzvratnim genetskim programom, ki ga ta transkripcijski dejavnik ustvari, trabektedin spodbuja diferenciacijo in obrne onkogeni fenotip v teh celicah.

### Izražanje gena

Na izražanje gena vplivajo retinoidi. Nadzirajo celično delitev in diferenciacijo. V klinični uporabi je tretinoin.

### Maligni fenotip

Uporabljamo protitelesa, usmerjena proti specifičnim površinskim antigenom, ki sprožijo neposreden citotoksični učinek. Retuksimab je protitelo proti antigenu CD20, alemtuzumab pa protitelo proti antigenu CD52. Gemtuzumab je protitelo proti antigenu CD33, konjugirano s kalehimicinom. Uporabljamo tudi antigene CD20, konjugirane z jodom 131 ali tiuksetanom.

### Apoptoza

Bortezomib je regulator znotrajcelične razgradnje proteinov, ki z zaviranjem proteasoma 26S sproži apoptozo.

## **Imunomodulatorji**

Imunomodulatorji so talidomid in njegovi derivati, ki so v primerjavi z njim bolj učinkoviti in manj toksični. Vplivajo na imunski sistem in angiogenezo. V uporabi je lenalidomid in pamalidomid.

## **Imunoterapija**

Ideja o imunoterapiji – zdravljenju, kjer spodbudimo telesu lasten imunski sistem, da uničuje rakaste celice, je stara že več desetletij. Žal pa so bili prvi poskusi tovrstnega zdravljenja tudi velika razočaranja v medicini, saj so bili le malo učinkoviti. Z razvojem znanosti in vse boljšega poznavanja delovanja in uravnavanja imunskega sistema, pa so prišli do spoznanj, na katerih nivojih bi lahko uravnavali imunski sistem.



Z imunoterapijo poimenujemo več skupin zdravil, ki na različne načine spodbudijo bolnikovo telo, da z lastnim obrambnim sistemom napade in uničuje rakave celice. To lahko poteka na različnih nivojih, od cepiv do stimulacije T-limfocitov, ki učinkovito uničujejo rakaste celice.

Eno najpomembnejših odkritij v imunoterapiji raka je bilo odkritje nadzornih točk (check-point) in njihovih zaviralcev. Te nadzorne točke so receptorji, ki uravnavajo delovanje T-limfocitov. Rakaste celice preko njih lahko zavirajo delovanje T-limfocitov in se tako izognejo citotoksičnemu delovanju le teh. Zdravila, ki so zaviralci nadzornih točk, pa omogočijo aktivacijo T-limfocitov in s tem njihovo citotoksično delovanje – uničevanje rakastih celic. Prve raziskave in pozitivni rezultati z novimi zdravili – imunoterapijo so bili na področju zdravljenja melanoma. Prvo zdravilo izmed novih imunoterapevtikov je bil ipilimumab, protitelo proti CTLA4, ki z vezavo na CTLA4 onemogoči zaviralno delovanje na T-limfocite in sprostí njihovo aktivacijo. Ipilimumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo anti-CTLA-4 (IgG1κ). Citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA-4; “*Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*”) je negativni regulator aktivacije celic T. Ipilimumab s svojo vezavo zavre zaviralni signal CTLA-4, s tem omogoči indukcijo aktivacije celic T, njihovo proliferacijo in vnetje ter vodi do odmrta tumorске celice. Mehanizem delovanja ipilimumaba na melanom je posreden. Deluje preko s celicami T posredovanega imunskega odziva.

Naslednja generacija imunoterapije so zdravila anti-PD-1 in anti-PD-L1. Programirana celična smrt 1 (PD-1) in ligand programirane celične smrti 1 (PD-L1) sta del poti, ki je močno izražena pri številnih vrstah raka in s katerim tumorji zavirajo delovanje imunskega sistema preko sodelovanja z njegovim receptorjem, proteinom PD-1, ki je prisoten na površini citotoksičnih T-celic. Dve zdravili iz skupine anti-PD sta pembrolizumab in nivolumab.

Omenjena zdravila, kakor tudi zdravila anti-PD-L1, preizkušajo še v številnih kliničnih raziskavah v zdravljenju različnih vrst raka. Imunoterapija je nov način zdravljenja raka, ki je svoj preboj dosegel v zadnjih letih. Neželjeni učinki, ki ob tem zdravljenju nastajajo, so posledica stimulacije imunskega sistema in se odražajo kot izpuščaji, srbečica, kolitis, lahko pa tudi artritis in redko kot

tiroditis ali pituitaritis. Glede na nastanek neželenih učinkov je tudi njihovo obvladovanje temu prilagojeno.

### **Modifikatorji biološkega odziva**

V to skupino sodijo citokini in interferoni. V redni onkološki klinični uporabi je le interferon alfa, le ta spodbuja makrofagni sistem, ki je aktiviran in kot tak napada tumorske celice in jih uničuje. Zdravilo uporabljamo v obliki intravenozne infuzije ali pa podkožne injekcije, kar si lahko aplicira bolnik sam.

Interlevkin-2 (IL-2) je bil preizkušan pri bolnikih z rakom ledvic in melanomom, vendar pa se zaradi številnih neželenih učinkov ni uveljavil v redni praksi.

### **RAZPRAVA**

Sistemsko zdravljenje je najbolj raznolik način zdravljenja raka in sestavljeno iz klasičnih kemoterapevtikov, hormonskih zdravil, tarčnih zdravil in modulatorjev biološkega odgovora, v zadnjem obdobju pa tudi iz imunoterapije. Citostatiki delujejo na sintezo DKN, RNK in proteinov in s tem na delitev celic. Hormoni in njihovi antagonisti povečujejo in zavirajo naravno avtokrino in parakrino delovanje preko hipotalamo-hipofizne osi. Tarčna zdravila delujejo na določeno tarčo, ki je v malignih celicah veliko bolj izražena kot v zdravih, so zato bolj selektivni in imajo manj neželenih učinkov. Imunoterapija spodbuja imunski sistem v prepoznavanju in uničevanju rakastih celic. Zdravljenja so se razvijala skozi čas. Nekaj citostatikov smo opustili in jih ne uporabljamo več. Razvoj je prinesel tarčna zdravila, ki so lahko učinkovita sama ali pa jih moramo kombinirati s kemoterapijo. Možna je tudi kombinacija tarčnih zdravil med seboj. Imunoterapijo uporabljamo običajno samo, nekatere izmed njih pa lahko tudi kombiniramo, ker je to področje, ki se še razvija, bo tu še veliko novosti v smislu novih zdravil in kombinacij. Vsa sistemska zdravljenja imajo tudi neželene učinke, ki so različno izraženi. Če jih predvidimo, jih lahko preprečujemo, omilimo in zdravimo in so torej obvladljivi.

## ZAKLJUČEK

Zdravljenje s citostatiki je standarden način zdravljenja bolnikov z rakom v vseh stadijih. V zadnjih letih se mu pridružujejo tudi tarčna in biološka zdravila, medtem ko je hormonsko zdravljenje že dolgo časa ustaljen način zdravljenja za hormonsko odzivne vrste raka. Imunoterapija je najnovejši način sistemskega zdravljenja raka, ki se je uveljavil v zadnjih letih.

## PRIPOROČENA LITERATURA

Francis, R.J. & Begent, R.H.J., 2003. Monoclonal antibody targeted therapy: An overview. In: Syrigos, K.N. & Harrington, K.J. eds. *Targeted therapy for cancer*. Oxford; Oxford university press, pp. 29-46.

Harrington, K.J. & Vile, R.G., 2003. Targeting of Cancer gene therapy. In: Syrigos, K.N., & Harrington, K.J. eds. *Targeted therapy for cancer*. Oxford; Oxford university press, pp. 29-46.

Avendano, C. & Menendez, J.C. eds., 2008. *Medicinal Chemistry of anticancer drugs*. Amsterdam: Elsevier BV

Štrukelj, B. & Kos, J., 2007. Interlevkini in interferoni. V: Štrukelj, B. & Kos, J. eds. *Biološka zdravila od gena do učinkovine*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, pp. 370-422

Štrukelj, B. & Kos, J., 2007. Terapevtska monoklonska protitelesa. V: Štrukelj, B. & Kos, J. eds. *Biološka zdravila od gena do učinkovine*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, pp. 532-576

Jezeršek Novakovič, B. & Pajk, B., 2009. Sistemsko zdravljenje raka. V Novakovič, S., Hočevar, M., Jezeršek Novakovič, B., Strojjan, P., Žgajnar, J. eds. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Ljubljana; Mladinska knjiga, pp: 156-183.

<https://www.uptodate.com/>, <http://eudrasmpc.eudra.org/>, <http://www.ema.europa.eu>