

Sodobna sistemska onkološka terapija

Modern systemic oncology therapy

Janja Ocvirk, dr. med.

Povzetek

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 iminoterapije. 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 hipotalamus-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. Vsa sistemska zdravljenja imajo tudi neželene učinke, ki so različno izraženi. Če jih predvidimo, jih lahko preprečujemo, omilimo in zdravimo.

Zdravljenja raka so neoadjuvantna, adjuvantna in zdravljenja metastatske bolezni.

Hormonsko zdravljenje in kemoterapija sta najstarejša načina zdravljenja, tarčana in biološka zdravila veliko mlajši, 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

1. Uvod

Zdravljenje bolnikov z rakom je odvisno od tipa 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 sistemsko terapijo.

Bolnike s solidnimi tumorji zdravimo lokalno s kirurškimi posegi, vendar pa jih ima več kot polovico že ob postavitvi diagnoze mikro zasevke, zaradi česar potrebujejo tudi sistemsko zdravljenje.

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

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

Bolnike z rakom sistemsko zdravimo s:

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

Idealno zdravilo bi ciljalo samo na rakave celice in ne bi imelo škodljivih učinkov na normalne celice. Čeprav so starejša kemoterapevtska zdravila pogosto povezana z večjim številom neželenih učinkov za normalne celice, je napredek v genetiki ter celični in molekularni biologiji pripeljal do razvoja bolj selektivnih zdravil.

Večina zdravil proti raku se daje sistemsko, običajno intravensko ali subkutano, vendar se nekatera dajejo peroralno. Pogosto odmerjanje v daljšem časovnem obdobju lahko zahteva intravensko implantirane naprave za dostop.

Posamezna zdravila lahko pozdravijo izbrane vrste raka (npr. horiokarcinom, dlakavocelično levkemijo).

Pogosteje se uporabljajo sheme z več zdravili, ki vključujejo zdravila z različnimi mehanizmi delovanja in različno toksičnostjo, da se poveča učinkovitost, zmanjša od odmerka odvisna toksičnost in zmanjša verjetnost odpornosti na zdravila. Ti režimi povzročijo precejšnje stopnje ozdravitve (npr. pri akutni levkemiji, raku mod, limfomov in redkeje pri solidnih vrstah raka, kot sta pljučni in nazofaringealni rak). Režimi z več zdravili so običajno podani kot ponavljajoči se cikli fiksne kombinacije zdravil. Interval med cikli naj bo najkrajši, ki omogoča obnovo normalnih tkiv. Nenehna infuzija lahko poveča uničenje celic z nekaterimi zdravili, specifičnimi za celični ciklus (npr. fluorouracil).

Odpornost na zdravila proti raku je pogosta. Mehanizmi vključujejo:

- Prekomerna ekspresija ciljnih genov
- Mutacija ciljnih genov
- Razvoj alternativnih poti presnove zdravil
- Inaktivacija zdravil z rakavimi celicami
- Pomanjkljiva apoptoza v rakavih celicah
- Izguba receptorjev za hormone

Pri kemoterapevtskih zdravilih je eden najbolje označenih mehanizmov prekomerna ekspresija MDR1, prenašalca celične membrane, ki povzroča izliv nekaterih zdravil (npr. vinca alkaloidov, taksanov, antraciklinov). Poskusi spremeniti delovanje MDR-1 in preprečiti odpornost na zdravila so bili neuspešni.

2. 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 rasti 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 (S faza) in faza mitoze (M faza), ko se celica deli na dve hčerinski celici.

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

Delimo jih tudi po načinu delovanja in sicer:

Alkilanti

Njihov cilj delovanja so prečne vezi v DNK. Po kemični strukturi so to dušikovi iperiti (ciklofosfamid, ifosfamid), alkilsulfonati (busulfan), derivati nitrozauree (lomustin, karmustin), derivati nitrogen mustarda (melfalan, klorambucil), triazeni (dakarabazin), spojine platine (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin), aziridini (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 antitumorskim učinkom

Delujejo na DNK. Kemično so antraciklini (epidoksorubicin, doksorubicin, mitoxantron, idarubicin), mitomicin (mitomicin c), bleomicin (bleomicin).

Zaviralci delitvenega vretena

Delujejo na tubulin delitvenega vretena. Po kemični strukturi so vinca alkaloidi (vinblastin, vinkristin, vindezin, vinorelbin), taxani (paclitaxel, docetaxel) in podofilini (etopozid, tenipozid).

Za vsakega bolnika je treba pretehtati verjetnost neželenih učinkov glede na verjetnost koristi. Funkcijo končnih organov je treba oceniti pred dajanjem zdravil, ki imajo za organ specifične toksičnosti. Pri bolnikih s pljučno boleznijo (npr. bleomicin), odpovedjo ledvic (npr. metotreksat), okvarjenim delovanjem jeter (npr. taksani) ali boleznijo srca (daunorubicin, ciklofosfamid) bo morda potrebna prilagoditev odmerka ali izključitev nekaterih zdravil.

Kljub tem previdnostnim ukrepom so neželeni učinki pogosto posledica citotoksične kemoterapije. Najpogosteje prizadeta normalna tkiva so tista z najvišjo intrinzično stopnjo presnove: kostni mozeg, lasni mešički in epitelij prebavil.

Slikanje (CT, MRI, PET) se pogosto opravi po 2 do 3 ciklih zdravljenja, da se oceni odziv. Terapija se nadaljuje pri odzivnih bolnikih ali bolnikih s stabilno boleznijo. Pri bolnikih, pri katerih rak napreduje, se režim pogosto spremeni ali prekine.

3. 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 na dojki potrebuje za rast estrogene, rak na prostati 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. Mutilantke kirurške metode je danes zamenjalo hormonsko zdravljenje z zdravili. Uporabljamo selektivne oblikovelce estrogenih receptorjev, zaviralce aromataz, agoniste LHRH, progestine in antiandrogene. Hormonsko zdravljenje metastatske bolezni je lahko učinkovito le določen čas, nato pa se pojavi rezistenca na zdravilo. V takem primeru uporabimo drugo vrsto in nato tretjo vrsto hormonskega zdravljenja.

Hormonska terapija uporablja agoniste ali antagonist za vplivanje na potek raka. Uporablja se lahko samostojno ali v kombinaciji z drugimi terapijami.

Hormonska terapija je še posebej uporabna pri raku prostate, ki raste kot odziv na androgene. Druge vrste raka s hormonskimi receptorji, kot so rak dojke in endometrija, je mogoče nadzorovati s hormonsko terapijo, kot je vezava estrogenskih receptorjev (tamoksifen). Druge hormonske terapije zavirajo pretvorbo androgenov v estrogene z aromatazo (letrozol) ali zavirajo sintezo nadledvičnih androgenov (abirateron). Najpogostejša uporaba hormonske terapije je pri raku dojke. Tamoksifen in raloksifen se običajno dajeta več let po operaciji raka dojke (adjuvantno zdravljenje) in znatno zmanjšata tveganje za ponovitev raka. Vsi zaviralci hormonov povzročajo simptome, povezane s pomanjkanjem hormonov, vključno z vročinskimi utripi, androgeni antagonisti pa povzročajo tudi presnovni sindrom, ki poveča tveganje za sladkorno bolezen in bolezn srca.

Prednizon, glukokortikoid, se uporablja pri nekaterih vrstah raka, kot so limfna levkemija, limfomi in multipli mielom. V teh primerih je učinek prednizona bolj podoben zdravilu kot hormone.

3. 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.

Aktivna imunska terapija (posredovana z aktivno imunostjo) je namenjena provociranju ali krepitvi imunskega odziva proti raku pri bolniku z rakom. To je mogoče storiti na primer s samostojnim cepivom proti rakavim celicam ali v kombinaciji z adjuvansom, ki poveča želeni imunski odziv. Primer je sipuleucel-T, ki je cepivo z dendritičnimi celicami, ki se uporablja za zdravljenje raka prostate. Druga strategija je odstraniti T celice pri bolniku z rakom, jih gensko modificirati, da prepoznajo z rakom povezan antigen, in jih vrniti bolniku. Najpogostejši primer te strategije se imenuje himerni antigen receptor (CAR)-T-celice. CAR-T-celice so učinkovita terapija pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo, B-celičnimi limfomi in multiplim mielomom. Še niso dokazano učinkoviti pri solidnih vrstah raka. Druga aktivna strategija je dajanje monoklonskih protiteles proti programirani smrti-1 (PD-1) ali PD-1-ligandu (PD-1L), da se sprost odziv bolnikovega imunskega sistema, ki ga verjetno zavira rak v PD-1. ali mehanizem, ki ga posreduje PD-1L. Protitelesa PD-1 in PD-1L se zdaj pogosto uporabljajo za zdravljenje solidnih rakov, ne pa raka krvi in kostnega mozga. Drug primer aktivne imunske terapije je vsaditev bacile Calmette-Guérin (BCG) v mehur bolnikov z rakom mehurja.

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 vakcin do stimulacije T limfocitov, ki učinkovito uničujejo rakaste celice.

Eno najpomembnejših odkritij v imunoterapiji raka je bilo odkritje nadzornih točk (check-point) in njihovih inhibitorjev. 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 inhibitorji 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 inhibitorno delovanje na T limfocite in sprost njihovo aktivacijo. Ipilimumab je popolnoma humano anti-CTLA-4 monoklonsko protitelo (IgG1κ). Citotoksični T limfocitni antigen 4 (CTLA-4; “*Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*”) je negativni regulator aktivacije celic T. Ipilimumab s svojo vezavo zavre inhibitorni signal CTLA-4, s tem omogoči indukcijo aktivacije celic T, njihovo proliferacijo in vnetje ter vodi do odmrtnja tumorske celice. Mehanizem delovanja ipilimumaba na melanom je posreden. Deluje preko s celicami T posredovanega imunskega odziva.

Naslednja generacija imunoterapije so anti PD-1 in anti PD-L1 zdravila. Programirana smrt-1 (PD-1) in ligand programirane 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, PD-1 proteinom, ki je prisoten na površini citotoksičnih T celic. Dve zdravili iz skupine anti PD- sta pembrolizumab in nivolumab.

Omenjena zdravila, kakor tudi anti PD-L1 zdravila 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. Neželeni učinki, ki ob tem zdravljenju nastajajo so posledica stimulacije imunskega sistema in se odražajo kot izpuščaji, srbečica, colitis, lahko pa tudi artritis in redko kot tiroditis ali pituitaritis. Glede na nastanek neželenih učinkov je tudi njihovo obvladovanje temu prilagojeno.

Posredovana imunska terapija (posredovana s pasivno imunostjo) vključuje dajanje protiteles ali celic proti raku bolniku z rakom. Pogosto so to monoklonska protitelesa, proizvedena v laboratoriju. Običajno tarča teh protiteles ni specifična za raka, ampak je usmerjena proti antigenom, specifičnim za rod. Ta protitelesa so lahko povezana s toksinom ali radionuklidom, da se poveča učinkovitost. Najbolj razširjen primer je rituksimab, ki se uporablja pri bolnikih z limfomi. Nekatera protitelesa so bispecifična, pri čemer je en receptor usmerjen na antigen, povezan z rakom, drugi pa na antigen na celicah T. Cilj je pripeljati T celice do raka, da bi ga izkoreninili. Drug pristop posvojitvene imunske terapije je, da se celice T ali celice naravnega ubijalca (NK) od zdrave osebe dajo nekemu z rakom. Včasih so te celice gensko spremenjene z vstavitvijo CAR proti raku. Druge oblike posvojitvene imunske terapije vključujejo limfokine in citokine, kot so interferoni in interleukini. Te oblike se manj pogosto uporabljajo pri zdravljenju raka.

Neželeni 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. Kombinirano zdravljenje z imunoterapijo nivolumab+ipilimumab ima več neželenih učinkov kot monoterapija, zdravljenje samo z enim zdravilom. Glede na nastanek neželenih učinkov je tudi njihovo obvladovanje temu prilagojeno.

4. Diferencialna zdravila

Ta zdravila spodbujajo diferenciacijo rakavih celic. Povsem trans-retinojska kislina in arzen sta sposobna pozdraviti akutno promielocitno levkemijo. Druga zdravila v tem razredu vključujejo hipometilirajoča zdravila, kot sta azacitidin in decitabin, ter zdravila s ciljnim mutacijami, ki blokirajo diferenciacijo. Primera sta enasidenib in ivosidenib, ki preprečujeta mutacije v IDH2 in IDH1. Drug pristop uporablja venetoclax, ki obrne diferenciacijski blok, ki ga povzroča BCL2. Diferencialna zdravila so pri večini rakov neučinkovita in imajo zelo ozko terapevtsko območje.

5. Zdravila proti angiogenezi

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 nadaljno 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 VEGFR 1 in 2 - aflibercept. Zdravila uporabljamo skupaj s kemoterapijo pri raku debelega črevesa, želodca, ovarijev. . Zaviralci receptorjev VEGF, kot sta sorafenib in sunitinib, so učinkoviti tudi pri raku ledvic in jeter.

6. 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 kontrolni 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 nekontrolirano 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.

7. Signalne poti

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

Zaviranje rasti tumorja preko delovanje na signalne poti je mogoče na večih 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 prejemajo njihovo delovanje. V klinični uporabi sta cetuximab in panitumumab, ki blokirata EGFR1 in trastuzumab, pertuzumab in trastuzumab - emtazin, ki blokirata EGFR2 (HER2). Dodatek cetuksimaba, panitumumaba, trastuzumaba ali pertuzumaba 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 mTOR kinaze, 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 i.v. uporabo. BRAF inhibitorji so skupina zdravil, ki se uporabljajo pri BRAF mutiranih tumorjih in blokirajo prenos signala v celično jedro in s tem proliferacijo celic. V klinični uporabi sta vemurafenib in dabrafenib. Pri BRAF mutiranih tumorjih uporabljamo tudi MEK zaviralce, kot sta kobimetinib in trametinib, običajno z BRAF zaviralci.

V skupino ALK inhibitorjev sodita crizotinib in ceritinib, ki inhibirata poleg ALK še ROS.

V skupino PARP inhibitorjev sodi olaparib, ki zavira PARP (poli ADP ribosemsko polimerazo), encim udeležen pri popravilu DNK. Deluje proti raku pri ljudeh z dednimi BRCA1 ali BRCA2 mutacijami.

Večina tarčnih terapij je usmerjenih proti celičnim signalnim potem, ki jih posreduje tirozin kinaza. Najboljši primer so zaviralci tirozin kinaze, vključno z imatinibom, dasatinibom in nilotinibom, ki so izjemno učinkoviti pri kronični mieloični levkemiji. Številni epitelijski raki imajo mutacije, ki aktivirajo signalne poti brez potrebe po interakciji receptor-ligand, kar ima za posledico stalno proliferacijo rakavih celic. Ti mutirani geni vključujejo receptorje rastnega faktorja in spodnje beljakovine, ki prenašajo sporočila v jedro. Primeri takšnih ciljnih terapij vključujejo erlotinib, gefitinib in osimertinib, ki zavirajo signalno pot receptorja epidermalnega rastnega faktorja (EGFR). Ta zdravila so še posebej uporabna pri pljučnem raku. Zaviralci poliadenozin difosfata (ADP) ribozne polimeraze (PARP) se uporabljajo za

zdravljenje raka jajčnikov in dednega raka dojke in vključujejo olaparib, rukaparib, niraparib in talaparib. Drugi primeri vključujejo ruksolitinib in fedratinib, ki se uporabljata za zdravljenje mieloproliferativnih novotvorb in selineksor, ki zavira transport beljakovin iz jedra v citoplazmo in zmanjšuje proliferacijo celic ter je učinkovit pri multipli mielomu.

Nova smer v ciljni terapiji raka je uporaba zdravil, ki zavirajo genski produkt mutacije, neodvisno od vrste raka. Primeri so zdravila, kot so vemurafenib, dabrafenib in encorafenib, ki zavirajo beljakovine, ki nastanejo z mutacijo v BRAF. Ta mutacija je pogosta pri melanomu, pojavlja pa se tudi pri nekaterih levkemijah. Drug primer so zdravila, ki zavirajo nenormalne beljakovine, ki so posledica mutacij MEK, vključno s trametinibom, kobimetinibom in binimetinibom.

8. Transkripcija in diferenciacija

Trabektidin zavira DNA vezavo onkogenega transkripcijskega faktorja FUS-CHOP in obrne transkripcijsko. Z vzvratno genetskim programom, ki ga ta transkripcijski faktor ustvari, Trabektedina spodbuja diferenciacijo in obrne onkogeni fenotip v teh celicah.

9. Apoptoza

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

10. Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa se pogosto uporabljajo za zdravljenje nekaterih vrst raka. Monoklonska protitelesa so lahko usmerjena proti antigenom, ki so specifični za raka ali so prekomerno izraženi na rakavih celicah. Prav tako so lahko usmerjeni proti antigenom, specifičnim za linijo, ki so prisotni tudi na normalnih celicah. Nekatera monoklonska protitelesa se dajejo neposredno; drugi so povezani z radionuklidom ali toksinom. Ta povezana protitelesa se imenujejo konjugati protitelesa in zdravila (ADC). Trastuzumab, protitelo, usmerjeno proti beljakovini, imenovani ERBB2, je aktivno pri raku dojke, ki izraža ta antigen. Protitelesa proti CD19 in CD20 na normalnih celicah B se uporabljajo za zdravljenje limfomov (rituksimab), protitelesa proti CD30 se uporabljajo za zdravljenje Hodgkinovega limfoma (brentuksimab vedotin), protitelesa proti CD33 pa za zdravljenje akutne mieloične levkemije (gemtuzumab).

Več monoklonskih protiteles aktivira imunost proti raku (aktivno imunsko zdravljenje) z vezavo zaviralcev imunskih kontrolnih točk, kot so PD1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab) ali PD-1L (ipilimumab, tremelimumab). Ta zdravila se pogosto uporabljajo za zdravljenje različnih trdnih rakov, samostojno ali v kombinaciji s kemoterapijo.

Nedavno so bila razvita monoklonska protitelesa proti raku, ki ciljajo na 2 ali 3 antigene. Ta monoklonska protitelesa običajno ciljajo na antigene, povezane z rakom, in antigene T-celic, da povečajo T-celično ubijanje rakavih celic. Primer je blinatumomab, ki cilja na CD19 na celice akutne limfoblastne levkemije in na CD3 na celice T.

11. Cepiva

Cepiva, zasnovana za sprožitev ali izboljšanje odziva imunskega sistema na rakave celice, so bila obsežno raziskana in so običajno prinesla malo koristi. Vendar pa je nedavno za raka prostate na voljo sipuleucel-T, avtologno cepivo, pridobljeno iz dendritičnih celic.

Pomembnejša so cepiva, namenjena preprečevanju raka, povezanega z virusi. Primeri vključujejo cepiva proti humanemu papiloma virusu (HPV), ki lahko prepreči raka materničnega vratu in analnega raka (ter morda tudi raka glave in vratu ter tonzil), in cepiva proti virusu hepatitisa B (HBV), ki lahko prepreči raka na jetrih.

12. Genska terapija

Genska terapija raka doslej ni bila uspešna, razen pri razvoju CAR-T-celic. Obstaja upanje, da bi bilo lahko urejanje genov CRISPR (skupaj z rednimi presledki kratkih palindromnih ponovitev)/Cas9 (protein 9, povezan s CRISPR) koristno pri nekaterih vrstah raka samega ali v kombinaciji z drugimi terapijami proti raku. Primer v sintetični biologiji je spreminjanje izražanja antigena na normalnih celicah, tako da jih ne ubijejo CAR-T-celice ali bi-specifična monoklonska protitelesa.

Ciljno usmerjena terapija se nanaša na terapije, usmerjene proti specifičnemu genu ali genskemu produktu, za katerega se domneva, da je pomemben pri vzroku ali napredovanju raka in ne anatomskemu mestu (npr. dojka) ali celo vrsti celice. Na primer, bolniki z mutacijo BRAF lahko prejmejo zaviralec BRAF ne glede na to, ali imajo melanom ali levkemijo. Cilji terapije so običajno identificirani z genetsko analizo bolnikovega raka. Primer ciljne terapije je uporaba zaviralcev tirozin kinaze (npr. imatinib, dasatinib, nilotinib) pri kronični mieloični levkemiji, raku, ki ga povzroča ena mutacija (BCRABL1). Vendar pa je večina rakov posledica 10-ih ali celo 100-ih mutacij, zaradi česar je pristop bistveno bolj zapleten.

Nedavno so postala na voljo zdravila, usmerjena proti mutaciji FLT3 (midostaurin) in mutaciji izocitrat dehidrogenaze-2 (IDH2) (enasidenib), za zdravljenje nekaterih oblik akutne mieloične levkemije in sistemske mastocitoze (midostaurin). Druga zdravila, ki ciljajo na receptorje za VEGF in EGFR, so večinoma zaviralci kinaze majhnih molekul (npr. sorafenib, erlotinib, gefitinib, sunitinib, regorafenib). Pri nekaterih hematoloških stanjih, kot sta policitemija vera in mielofibroza, povezana z mieloproliferativno neoplazmo, se uporabljajo zaviralci JAK2 (ruxolitinib, fedratinib, pakritinib).

Zdravila, usmerjena proti poli ADP ribozni polimerazi (PARP), so na voljo za rak jajčnikov z mutiranim BRCA, rak jajcevodov in rak peritoneja. Ta zdravila vključujejo olaparib, rukaparib in niraparib. Neželeni učinki vključujejo toksičnost kostnega mozga (npr. okužba, krvavitev), utrujenost, drisko, glavobole, omotico ter nepravilnosti v delovanju jeter in ledvic.

Najnaprednejša oblika genske terapije vključuje gensko spreminjanje T celic bolnika z rakom z vstavljanjem receptorja za antigen v njihove rakave celice. Na primer, pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo ali limfomom se uporabljajo antigeni CD19 ali CD20 skupaj s stimulativnim signalom za spodbujanje proliferacije T-celic. Te modificirane T celice so označene kot himerni antigenski receptor ali CAR-T-celice. Te celice lahko povzročijo remisije pri bolnikih z napredovalo boleznijo. Pred kratkim sta postali na voljo dve terapiji s celicami CAR-T, tisagenlecleucel za mlade bolnike z napredovalo akutno limfoblastno levkemijo in axicabtagene ciloleucel za napredne limfome.

13. Onkolitični virusi

Zdi se, da nekateri virusi, imenovani onkolitični virusi, selektivno ali relativno selektivno ubijajo rakave celice, spodbujajo imunski sistem, da cilja na rakave celice, ali oboje. Edini razpoložljivi onkolitični virus je talimogen laherparepvec, ki se injicira v rak pri bolnikih z melanomom. Ta virus, modificiran herpesvirus, je zasnovan tako, da proizvaja beljakovino, ki spodbuja imunsko posredovani odziv proti raku in izraža beljakovino, ki ima podobne učinke. Ker je virus gensko spremenjen, bi ga lahko obravnavali kot posredno obliko genske terapije.

14. Adjuvantna in neoadjuvantna terapija

Pri nekaterih vrstah raka z veliko verjetnostjo ponovitve po operaciji in/ali radioterapiji se dajejo zdravila za kemoterapijo, hormoni in/ali zdravila za ciljno zdravljenje (tarčna terapija, imunoterapija), da se zmanjša tveganje ponovitve, tudi če ni dokazov o preostalem raku. Ta strategija je učinkovita pri številnih vrstah raka in se imenuje adjuvantna terapija. Radiacijska terapija se lahko izvaja tudi po operaciji ali kemoterapiji in se imenuje adjuvantno obsevanje.

Včasih se zdravljenje s kemoterapijo, hormoni in/ali zdravili za ciljno zdravljenje daje pred dokončno operacijo ali radioterapijo, v tem primeru se imenuje neoadjuvantna terapija. Neoadjuvantna terapija ima več ciljev. Ena je zmanjšati velikost raka, kar omogoča manj obsežno operacijo in/ali manjše polje obsevanja. Drug cilj je lahko merjenje odziva na neoadjuvantno terapijo in/ali ocena raka, ko ga kirurško odstranimo, kar omogoča natančnejšo napoved potencialne vrednosti adjuvantne terapije. Neoadjuvantna terapija se vse pogosteje uporablja pri raku dojke, jajčnikov, debelega črevesa in danke, pljuč, želodca in drugih rakavih obolenj. Včasih je rak, ki ga drugače ne bi bilo mogoče odstraniti s kirurškim posegom, operabilen po neoadjuvantni terapiji

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 DKN, RNK in proteinov in s tem na delitev celic. Hormoni in njihovi antagonisti povečujejo in zavirajo naravno avtokrino in parakrino delovanje preko hipotalamus-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 upostili in jih ne uporabljamo več. Razvoj je prinesel tarčna zdravila, katera so lahko učinkovita sama ali pa jih moramo kombinirati s kemoterapijo. Možne je tudi kombinacija tarčnih zdravil med seboj. Imunoterapijo uporabljamo običajno samo, nekatero 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.

Literatura:

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