

## ASCO 2008 – tumorji prebavil in melanom

Janja Ocvirk

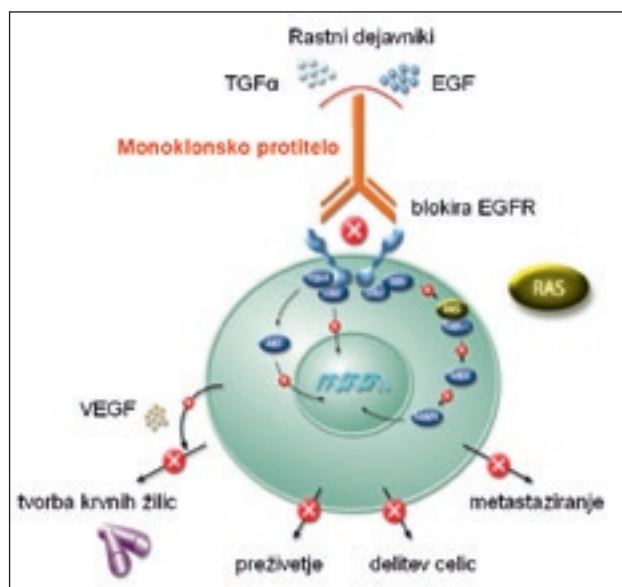
Na kongresu ameriškega združenja za klinično onkologijo se je tudi letos zbralo več kot 33.000 onkologov z vsega sveta. Predstavljenih je bilo več kot 4300 povzetkov. Ena od aktualnih tem letošnjega, 44. srečanja (ASCO 2008, Chicago, 29. 5.–3. 6.) je bilo vprašanje, kako z določanjem biologije rakave celice izbrati tisti način tarčnega zdravljenja, ki bo za bolnika kar najboljši.

Danes že znamo na podoben način določiti prisotnost receptorjev HER-2 pri bolnicah z rakom dojke in vemo, da tumorje, pozitivne za HER-2, najučinkoviteje zdravimo s tarčnim zdravilom trastuzumabom, medtem ko za tumorje, ki so za HER-2 negativni, uporabljamo druge načine zdravljenja. Že dolgo je namreč znano dejstvo, da rak ni enotna bolezen, odvisna samo od mesta tumorja, temveč predvsem seštevek procesov, signalnih poti, ki omogočajo nenadzorovano in »divjo rast« celic.

Z napredkom v razumevanju biologije rakave celice bomo v prihodnje tudi pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke lahko izbirali vrsto tarčnega zdravljenja glede na prisotnost oz. odsotnost spremembe (mutacije) na genu KRAS. Za bolnike z rakom debelega črevesa in danke to pomeni, da bo za vsakega posameznika mogoče izbrati zdravljenje, ki mu bo zagotovilo boljši odgovor, daljše preživetje in boljšo kakovost življenja. Tak pristop omogoča tudi smotrnejšo porabo že tako omejenih sredstev za zdravljenje in se usmerja k bolnikom, pri katerih se pričakuje največja korist zdravljenja.

Izsledki dveh randomiziranih raziskav (CRYSTAL, OPUS) – predstavljeni sta bili na omenjenem kongresu – v katerih so bolniki prejeli cetuksimab v prvi liniji zdravljenja razsejanega raka debelega črevesa in danke, so namreč pokazali, da spremembe na genu KRAS pomenijo tudi napovedni dejavnik uspešnosti zdravljenja tarčnih zdravil, ki delujejo prek receptorja EGFR.

Cetuksimab je monoklonsko protitelo (tarčno zdravilo EGFR), ki na površini rakavih celic blokira receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), s čimer prepreči vezavo rastnih dejavnikov na receptor in tako prekine signalizacijo v jedro celice. Zaradi tega se zmanjšajo delitev celic, tvorba krvnih žilic ter možnost preživetja in zasevanja rakastih celic (slika 1). In kakšno vlogo ima pri tem gen KRAS? V celici kodira beljakovino, ki ima pomembno vlogo v signalizacijski poti prek receptorja EGFR do jedra celice. Pri tumorjih, kjer je KRAS normalen oz. ni mutiran, se z blokado receptorjev EGFR (s tarčnimi zdravili EGFR) prekine signalizacijska pot do jedra celice. Pri mutiranem genu KRAS pa je beljakovina KRAS konstantno aktivirana in v jedro pošilja naročila za rast novih celic ne glede na blokado receptorjev EGFR s tarčnimi zdravili EGFR.



Slika 1. Delovanje monoklonskega protitelesa

Pri bolnikih z normalnim genom KRAS je cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo – v primerjavi samo s kemoterapijo – zmanjšal tveganje za napredovanje bolezni za 32–43 %. Odgovor na zdravljenje je bil v obeh raziskavah za 50–60 % uspešnejši kot pri zdravljenju samo s kemoterapijo. Za nobeno tarčno zdravilo (v kombinaciji s kemoterapijo vs. kemoterapija v prvi liniji zdravljenja) doslej niso bili objavljeni tako dobri odgovori na zdravljenje, k čemur je nedvomno prispevala uporaba novega biomarkerja.

Pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke mutacijo KRAS ugotovimo z laboratorijsko preiskavo vzorca tumorskega tkiva (parafinski lističi tumorskega tkiva). Z genskim testom določimo, ali je na genu KRAS mutacija (mKRAS) in ali je gen KRAS normalen (wKRAS). Pri raku debelega črevesa in danke ima okoli 65 % bolnikov normalen (nemutiran) gen KRAS in okoli 35 % mutiranega.

Določanje mutacij na genu KRAS sta za bolnike z rakom debelega črevesa in danke pomembna novost in pridobitev, zlasti če vemo, da smo imeli pred desetimi leti za zdravljenje te bolezni le eno zdravilo. Danes imamo na voljo nekaj vrst kemoterapije in tarčna zdravila.

Podatki raziskav so pokazali, da v skupini bolnikov z normalnim genom KRAS lahko pričakujemo največje uspehe zdravljenja, če kemoterapijo kombiniramo s cetuksimabom, kar je posebno pomembno pri izbiri prvega zdravljenja, pri

katerem kljub razširjeni bolezni želimo doseči tudi zazdravitve in dolgo preživetje.

V adjuvantnem zdravljenju karcinoma črevesja je bila predstavljena raziskava Wolmarka in sodelavcev. Bolniki stadija II in III so bili pooperativno zdravljeni s FULV (5-fluorouracil/levkovorin) ali FLOX (5-fluorouracil/levkovorin/oksaliplatin). FLOX za 14,7 % zmanjša tveganje za smrt in v primerjavi s FULV podaljša preživetje ( $p = 0,061$ ).

Preživetje bolnikov s karcinomom trebušne slinavke je kljub radikalnim operacijam slabo. Pomen vloge adjuvantnega zdravljenja z gemcitabinom je raziskovala prospektivna, randomizirana, multicentrična raziskava CONKO-001. Primerjali so bolnike, ki so bili samo operirani, z bolniki, zdravljenimi z operacijo in gemcitabinom. Vključili so 722 bolnikov. Gemcitabin je značilno podaljšal srednji čas do napredovanja bolezni (6,9 vs. 13,4 meseca;  $p = 0,001$ ) in srednje celokupno preživetje (20,2 vs. 22,8 meseca;  $p = 0,005$ ). Raziskava torej kaže, da šestmesečno zdravljenje z gemcitabinom po popolni resekciji značilno podaljša čas do ponovitve bolezni in celokupno preživetje.

Vloga adjuvantnega zdravljenja z interferonom pri bolnikih z melanomom je še vedno predmet debat. V ZDA je to zdravljenje standardno, česar pa ne moremo trditi za vse evropske države. Z uvedbo biopsije varovalne bezgavke lahko natančneje določimo stadij in razlikujemo bolnike. Predstavljeni sta bili dve raziskavi, ki sta primerjali bolnike po operaciji s stadijem III. Bolniki so bili nato spremljani ali pa adjuvantno zdravljeni z interferonom alfa 2b. V eni raziskavi so uporabljali velike odmerke interferona alfa 2b, v drugi pa pegeliran interferon. Multivariantna analiza kaže, da je interferon edini neodvisni napovednik za ponovitev bolezni pri bolnikih stadija IIIA (HR 0,4;  $p = 0,02$ ), vendar nima nikakršnega vpliva na preživetje bolnikov z bolj napredovalo boleznijo.

Razprave o podpornem zdravljenju so bile letos večinoma posvečene podpori ob uporabi tarčnih zdravil. Tarčna

terapija, ki v zdravljenju raka veliko obeta, povzroča tudi veliko zapletov in neželenih učinkov, ki so lahko zelo različni od tistih pri tradicionalnih citostatikih. Nekateri so podobni kot pri kemoterapiji: driska, sindrom roka-noga, spremembe nohtov. Drugi so povsem novi: intersticijska pljučna bolezen, plevralni izlivi, povečanje pankreatičnih encimov, zvišanje triacilgliceridov. Patofiziologija teh pojavov je lahko povezana z zaviranjem tarče ali pa povsem drugega mehanizma, ki ni povezan s tarčo. Nekatero mehanizme neželenih učinkov, kot je na primer hipertenzija, bolj razumemo, a teorije o mehanizmu delovanja na tarčo so še v fazah raziskovanja. Set klinično pomembnih kardiovaskularnih neželenih učinkov, kot so hipertenzija, protenurija, koronarni sindrom, disfunkcija levega ventrikla in podaljšanje QT-intervalov, je še posebno pomemben pri starejših, ki imajo še druge kardiovaskularne bolezni. Neželenih učinkov ob uporabi tarčnih zdravil se čedalje bolj zavedamo, vendar za njihovo obvladovanje še nimamo dovolj zdravil.

Predstavljeni so bili tudi rezultati podpornega zdravljenja s kremo, ki vsebuje vitamin K, ob zdravljenju s cetuksimabom – zaviralcu EGFR. Uporaba take kreme zmanjša kožno toksičnost cetuksimaba in tako omogoča nadaljevanje zdravljenja s cetuksimabom v polnih odmerkih.

Letošnje srečanje ASCO je prineslo mnogo novosti in pozitivnih rezultatov kliničnih raziskav, ki omogočajo boljše in učinkovitejše zdravljenje bolnikov z rakom. Da bo to zdravljenje zares koristilo bolnikom, bo treba spoznanja prenesti v vsakdanjo prakso. To žal ni odvisno samo od nas onkologov, ampak predvsem od vseh, ki imajo v rokah »škarje in platno« zdravstvene blagajne.

Upamo, da v prihodnje bolnikom z rakom v Sloveniji ne bo več treba čakati leto, dve ali celo več, potem ko je neko zdravljenje ali testiranje tumorjev za bolj prilagojeno zdravljenje registrirano v Evropi in postane del standardnega zdravljenja.

