

Klinični vidik uporabe sodobnih zdravil pri zdravljenju rakavih bolezni

Clinical point of view on use of new drugs in cancer treatment

Simona Borštnar

Izvleček: Razvoj molekularne onkologije je prinesel s seboj tudi boljše poznavanje dogajanja v rakavi celici, predvsem procesov pri razvoju, delitvi, invaziji in zasevanju. Odkritje ključnih mest pri teh procesih je hkrati odprlo možnost razvoja zdravil, ki neposredno delujejo nanje in jih zavirajo. Razvila so se tarčna zdravila. Pričelo se je novo obdobje zdravljenja raka, ki je prilagojeno posameznim bolnikom glede na molekularne značilnosti njihovih tumorjev. Klinične raziskave, v katerih so zlasti v zadnjem desetletju preučevali učinkovitost teh zdravil, so pokazale pozitivne in zelo optimistične rezultate, ki so vodile v prenos teh izkušenj v vsakdanjo klinično prakso. Danes že rutinsko uporabljamo mnoga tarčna zdravila pri zdravljenju več različnih rakov.

Ključne besede: rak, tarčna zdravila, monoklonalna protitelesa, male molekule

Development of molecular oncology brought better knowledge of activity in cancer cell, especially of processes considering cell proliferation, invasions, and metastasing. Discovery of key places in base processes opened possibility of development of targeted drugs. New era of tailored cancer treatment was started, which it is adjusted to individual patients considering molecular features of their tumors. In last ten years clinical trials showed very optimistic results, this led to transfer of these experiences to daily clinical praxis. Today we are using many targeted drugs routinely in treatment of different cancer.

Key words: cancer, targeted therapy, monoclonal antibodies, small molecules

1 Uvod

Več desetletij sta bili citostatska in hormonska terapija osrednji način sistemskega zdravljenja raka. Z uporabo citostatikov v drugi polovici prejšnjega stoletja se je dramatično izboljšala ozdravljivost limfomov, levkemij, germinalnih rakov, osteogenih sarkomov in nekaterih otroških tumorjev. Pri rakah, za katerimi zbolijo največ bolnikov, kot so rak dojke, debelega črevesa in danke, pljuč in jajčnikov so citostatiki manj uspešni, vseeno pa pri približno tretjini bolnikov preprečijo ponovitev bolezni po predhodnem lokalnem zdravljenju in izboljšajo preživetja pri neozdravljivi metastatski bolezni (1). Pri nekaterih malignih boleznih kot sta npr. rak ledvic in maligni melanom citostatiki niso pokazali učinkovitosti. Hormonsko zdravljenje je tako kot v prejšnjem stoletju tudi danes nepogrešljivo pri zdravljenju hormonsko odvisnih rakov, kakršne ima tri četrtine pomenopavznih in dve tretjini premenopavznih bolnic z rakom dojke ter večina bolnikov z rakom prostate.

V zadnjem desetletju je prišlo v sistemskega zdravljenju raka do velikega napredka. Čeprav sta ostali citostatska in hormonska terapija še vedno pomembni, pa so v klinično onkologijo skozi velika vrata vstopila tarčna zdravila, ki so v veliki meri spremenila način in uspeh zdravljenja številnih rakov. Razvoj tarčnih zdravil gre z roko v roki z razvojem molekularne biologije, ki omogoča natančnejši vpogled v celico ter prepoznavanje in določanje lastnosti rakavih celic pa tudi tumorskega žilja in strome. Tarčna zdravila delujejo na določen gen ali protein, ki ima pomembno vlogo v preživetju, rasti, delitvi, invaziji in

metastaziranju rakavih celic. Klinične raziskave, v katerih so zlasti v zadnjem desetletju preučevali učinkovitost teh zdravil, so pokazale pozitivne in zelo optimistične rezultate, ki so vodile v prenos teh izkušenj v vsakdanjo klinično prakso (2).

2 Tarčna zdravila

V onkologiji danes tarčna zdravila v grobem delimo po mehanizmu delovanja in glede na tarčo, na katero delujejo. Glede na mehanizem delovanja jih delimo na monoklonalna protitelesa, ki so pridobljena z metodo rekombinantne tehnologije in male molekule, ki so kemično sintetizirane. Vloga in učinkovitost posameznih tarčnih zdravil, ki so si v zadnjem desetletju utrla pot v rutinsko zdravljenje rakavih bolezni, sta na kratko opisani v nadaljevanju poglavja. Celične tarče posameznih zdravil, osnovne indikacije in neželeni učinki pa so prikazani v tabeli 1 in 2.

2.1 Monoklonalna protitelesa

Pred dobrimi dvajsetimi leti je FDA odobrila prvo monoklonalno protiteleso murinomab-CD3, ki ni bilo uporabljeno v onkologiji, pač pa za preprečevanje zavrnitve organov po transplantaciji. Od takrat naprej je bilo razvitih in odobrenih za uporabo več kot 20 drugih monoklonalnih protiteles, kar polovica za zdravljenje raka (3). Večina monoklonalnih protiteles, ki jih uporabljamo v onkologiji, se reverzibilno

ali ireverzibilno vežejo na ligand ali zunajcelični del določenega receptorja na celici in s to vezavo prekinejo signalno preko različnih proteinov do jedra celic, ki vodijo v rast, proliferacijo in zasevanje rakavih celic. Zaradi beljakovinske zgradbe je potrebna intravenska aplikacija teh zdravil.

Rituksimab je bilo prvo tarčno zdravilo v onkologiji. Veže na antigen CD20, ki ga najdemo na površini malignih in normalnih B-limfatičnih celicah. Pri bolnikih s folikularnimi ali drugimi indolentnimi CD20 pozitivnimi limfomi je učinkovit v monoterapiji ali v kombinaciji s citostatsko terapijo ter tudi v vzdrževalnem zdravljenju. Štiri randomizirane raziskave in metaanaliza, ki je vključila tako predhodno zdravljenje in nezdravljene bolnike je pokazala boljšo učinkovitost rituksimaba v kombinaciji s kemoterapijo (KT) kot KT samo. Absolutna dobiti štiriletnega preživetja je 6-13% (4-6). Tudi pri bolnikih z difuznim velikoceličnim B-celičnim limfomom dodatek rituksimaba standardni KT izboljša uspeh zdravljenja, tako v deležih odgovora, času do progressa in celotnem preživetju (7).

Alemtuzumab se veže na glikoprotein CD52, ki ga najdemo na površini limfocitov. Pri predhodno nezdravljenih bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (KLL) je pokazal za 30% večji delež odgovorov in skoraj 4 mesece daljši čas do napredovanja bolezni, vendar pa ne tudi boljšega preživetja (8). Pri predhodno zdravljenih bolnikih pa v monoterapiji doseže 21-33% delež odgovorov (9). Odboren je zdravljenje bolnikov s KLL, ki niso primerni za zdravljenje s fludarabinom.

Trastuzumab deluje na rakave celice, ki prekomerno izražajo receptor HER-2. Ta je receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). HER-2 je prekomerno izražen na tumorskih celicah približno petine bolnic z rakom dojke. Naravni potek bolezni teh bolnic je hitrejši, pogostejši so zasevki v centralnem živčnem sistemu. Pri napredovalem raku na monoterapijo s trastuzumabom odgovori 15-35% bolnic, v kombinaciji s kemoterapijo pa vsaj vsaka druga. Srednje preživetje pri metastatskem raku dojke podaljša za slabo leto dni (10, 11). Impresiven učinek je to tarčno zdravilo pokazalo tudi v dopolnilnem zdravljenju po operaciji. V letu 2005 so bili znani rezultati štirih velikih kliničnih raziskav, ki so po približno triletnem srednjem opazovanju pokazali, da dodatek trastuzumaba dopolnilni kemoterapiji pri bolnicah

s prekomerno izraženostjo HER-2 zmanjša verjetnost ponovitve bolezni kar za polovico, smrti pa za tretjino (12-17). Po objavi teh rezultatov je zdravilo kmalu postalo standardno dopolnilno zdravljenje večine bolnic s HER-2 pozitivnim rakom dojke. Slovenija je bila v prenosu teh spoznanj v rutinsko zdravljenje med prvimi v Evropi.

Cetuksimab enako kot trastuzumab deluje preko EGFR. Ta je prekomerno izražen v tumorjih večine bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ter ploščatoceličnim rakom glave in vratu.

Pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke, ki predhodno niso bili zdravljeni s KT, je cetuksimab v kombinaciji s KT za 8-10% zvečal delež odgovorov glede na KT samo in nekaj mesecev podaljšal čas do napredovanja bolezni, ni pa vplival na preživetje (18). Pri že predhodno zdravljenih bolnikih je kombinacija cetuksimaba s KT z irinotekanom pokazala za slaba 2 meseca daljše srednje preživetje v primerjavi s cetuksimabom samim (19).

Pomembno vlogo pri odgovoru na zdravljenje s cetuksimabom ima gen K-RAS. Ta nosi zapis za protein, ki ima v celici pomembno vlogo na signalni poti od EGFR do jedra celice. Pri raku debelega črevesa in danke ima okoli 65 % bolnikov nemutirani tip gena K-RAS, 35 % bolnikov ima mutirani tip tega gena. Raziskave zadnjih dveh let so pokazale, da imajo bolniki z rakom debelega črevesa in danke z nemutiranim tipom gena K-RAS večjo možnost odgovora na cetuksimab in daljša preživetja kot tisti z mutiranim genom K-RAS. Zdravilo pri bolnikih z mutiranim genom K-RAS ni učinkovito, ker mutacija povzroči, da sporočila o nenadzorovani delitvi celic in tumorski rasti z EGFR preko signalne poti nemoteno prihajajo v jedro celice, cetuksimab sporočila torej ne »izklopi«. Bolniki, ki so bili predhodno že zdravljeni in so imeli nemutirano (divjo) obliko K-RAS gena so imeli dvakrat daljše preživetje, če so prejeli cetuksimab, v primerjavi s tistimi, ki ga niso (18).

Pri bolnikih z metastatskim ploščatoceličnem raku glave in vratu v prvem zdravljenju dodatek cetuksimaba KT skoraj podvoji delež odgovorov, za dobra dva meseca podaljša srednji čas do progressa in za skoraj tri mesece podaljša srednje preživetje v primerjavi s KT samo (20).

Bevacuzimab se veže na receptor za žilni rastni dejavnik (VEGFR) in s tem zavre nastanek žilja. Deluje torej kot inhibitor angiogeneze.

Tabela 1: Monoklonalna protitelesa, njihove tarče, indikacije in najpogostejši neželeni učinki

ZDRAVILO	TARČA	ODOBRENA INDIKACIJA	NEŽELENI UČINEKI
alemtuzumab (MabCampath®)	CD52	kronična limfocitna levkemija	mielotoksičnost, opurtunistične okužbe, izpuščaji
bevacuzimab (Avastin®)	VEGFR	rak debelega črevesa in danke, pljučni rak	rak dojke, zvišan krvni tlak, proteinurija, trombembolije, slabše celjenje ran, krvavitve, gastrointestinalna perforacija,
cetuksimab (Erbix®)	EGFR	rak debelega črevesa	akniformni izpuščaji, driska, hipomagnezemija, slabost, bruhanje
Rituksimab (Mabthera®)	CD20	B-celični ne-Hodgkinovi limfomi, revmatoidni artritis limfopenija	reaktivacija HBV
trastuzumab (Herceptin®)	HER2	rak dojke s prekomerno izraženostjo HER-2	kardiotoksičnost

VEGFR = receptor za žilni rastni dejavnik, EGFR = receptor za epidermalni rastni dejavnik HBV = virus hepatitisa B

Učinkovit je pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke, raka dojke, ne-drobnoceličnega raka pljuč in raka ledvice.

Pri metastatskem raku debelega črevesa in danke v kombinaciji s KT za 10% zveča delež odgovorov in omogoči približno 5 mesecev daljše srednje preživetje (21). Pri raku dojke dodatek bevacizumaba KT s paklitakselom podvoji delež odgovorov, podvoji srednji čas do napredovanja bolezni (podaljša za približno pol leta), vendar pa ne izboljša celotnega preživetja (22). Učinkovitejši je v zgodnjih obdobjih zdravljenja, ko obseg bolezni ni velik. Pri nedrobnoceličnem in neploščatoceličnem metastatskem raku pljuč dodatek bevacizumaba kemoterapiji skoraj potroji delež odgovorov in za dva meseca podaljša srednji čas do napredovanja bolezni v primerjavi s kemoterapijo samo (23). Učinkovit je tudi pri metastatskem raku ledvice, kjer v primerjavi s placebom za 2 meseca podaljša srednje preživetje (24).

2.2 Male molekule

Male molekule so kemično sintetizirana zdravila. Delujejo na znotrajcelično tirozin kinazno podenoto receptorjev iz družine EGFR, ali pa na eno ali več tarč v signalni poti do jedra celice. Od monoklonalnih protiteles se razlikujejo na več načinov. Razen bortezomiba, ki je izjema, so v obliki tablet ali kapsul. Tarče so manj specifične kot pri monoklonalnih protitelesih. Nekatere od malih molekul (npr. imatinib, sorafenib, sunitinib) delujejo na več tarč, zato imajo praviloma tudi več neželenih učinkov. V primerjavi z monoklonalnimi protitelesi, ki jih večinoma apliciramo v tedenskih ali večtedenskih intervalih, imajo male molekule krajšo razpolovno dobo, le nekaj ur, zato jih morajo bolniki jemati vsak dan.

Bortezomib je zaviralec proteosomov. Zdravilo je uspešno pri zdravljenju multiplegga mieloma in limfoma plaščnih celic. V prospektivni randomizirani raziskavi so primerjali učinkovitost

bortezomiba z visokimi odmerki deksametazona pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli kemoterapije. Bortezomib je pokazal za 15% boljše 1-letno preživetje v primerjavi z deksametazonom (25). Pri predhodno že zdravljenih bolnikih pa je bortezomib v kombinaciji s KT v primerjavi z bortezomibom samim za 3 mesece podaljšal srednji čas do napredovanja bolezni (26).

V klinični raziskavi faze II, kamor so bili vključeni bolniki z limfomom plaščnih celic, ki so bili predhodno že zdravljeni s KT, je približno 50% bolnikov odgovorilo na zdravljenje (27, 28).

Sunitinib in **sorafenib** se vpletata v patološke signalne poti na več nivojih, delujeta na uničenje rakave celice neposredno preko zavore celične rasti in razmnoževanja, kot tudi posredno z zavoro angiogeneze.

Sunitinib je prvi prinesel preobrat v zdravljenje metastatskega raka ledvice, ki je do tedaj veljal za razmeroma neobčutljivega na sistemska zdravljenja. V veliki prospektivni randomizirani klinični raziskavi je sunitinib pokazal večjo učinkovitost v primerjavi z interferonom. Na zdravljenje je odgovorila polovica bolnikov, v primerjavi z interferonom pa je izboljšal srednje preživetje za pol leta (29). Učinkovit je tudi pri gastrointestinalnem stromalnem raku po predhodnem zdravljenju z imatinibom (30).

Sorafenib je pokazal učinkovitost tudi pri tistih bolnikih z metastatskim karcinomom ledvic, ki so bili že zdravljeni z interferonom. V randomizirani klinični raziskavi je v primerjavi s placebom podaljšal življenje za 4 mesece (31). Pri predhodno nezdravljenih bolnikih z napredovalim jetrnim karcinomom pa je sorafenib za 3 mesece podaljšal srednje preživetje v primerjavi s placebom (32).

Tabela 2: Male molekule, njihove tarče, indikacije in najpogostejši neželeni učinki

ZDRAVILO	TARČA	ODOBRENA INDIKACIJA	NEŽELENI UČINEKI
bortezomib (Veldade®)	Proteosom 26S	multipli mielom, limfom plaščnih celic	periferna nevropatija, mielosupresija, izpuščaj, zaprtost, diareja, otekline, slabost in bruhanje
erlotinib (Tarceva®)	EGFR1	ne-drobnocelični rak pljuč, rak trebušne slinavke	akniformni izpuščaj, driska, izguba apetita, slabost in bruhanje, utrujenost, vnetje očesnih veznic, zvišanje jetrnih encimov
gefitinib (Iressa®)	EGFR1	ne-drobnocelični rak pljuč	akniformni izpuščaj, driska, izguba apetita, zvišanje jetrnih encimov
imatinib (Gleevec®)	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR	GIST, kronična mieloična levkemija, akutna limfocitna levkemija	izpuščaj, porast telesne teže, otekline, kardiotsičnost, slabost in bruhanje, bolečine v sklepih in mišicah, mielosupresija
lapatinib (Tykerb®)	EGFR1 in HER2	rak dojke	akniformni izpuščaj, kardiotsičnost, palmo plantarni eritem, driska, slabost in bruhanje, zvišani jetrni encimi
sorafenib (Nexavar®)	VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT, Ras-Raf	rak ledvic, hepatocelularni rak	zvišan krvni tlak, alopecija, krvavitev, izpuščaj, palmo-plantarni eritem, hipofosfatemija, driska, slabost in bruhanje, mielosupresija, slabše celjenje ran
Sunitinib (Sutent®)	VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT	rak ledvic, GIST	slabost in bruhanje, rumeno obarvana koža, hipotiroidizem, kardiotsičnost, driska, vnetje sluznic, mielosupresija

EGFR = receptor za epidermalni rastni dejavnik, VEGFR = receptor za žilni rastni dejavnik, PDGFR = receptor za iz trombocitov izhajajoči rastni dejavnik, GIST = gastrointestinalni stromalni tumor

Ti dve mali molekuli sicer ne nudita ozdravitve, vendar pa predstavljata zelo dobro možnost nadzorovanja bolezni in odložitve napredovanja v povprečju za več kot leto dni.

Gefitinib je odobren za zdravljenje metastatskega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč. V klinični raziskavi faze II je pokazal odgovor pri 10-19% bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s KT. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil pri teh bolnikih slabe 3 mesece, približno četrtnina pa jih je preživela 1 leto (33, 34). Izrazito je izboljšal kvaliteto življenja bolnikov. Po prvih poročilih radomizirane raziskave faze III, kjer so primerjali gefitinib proti placebo pri predhodno že zdravljenih bolnikih, niso dokazali razlik v celotnem preživetju v primerjavi s placebo. Prav tako ni bilo razlik v deležu odgovorov, času do progressa in celotnem preživetju v raziskavah, kjer so primerjali kemoterapijo in gefitinib (35,36). Pomembno pa je, da so imeli bolniki zdravljeni z gefitinibom ob podobni učinkovitosti bistveno manj neželenih učinkov zdravljenja v primerjavi s KT.

Erlotinib je prav tako pokazal učinkovitost pri nedrobnoceličnem raku pljuč. V raziskavi faze II pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s KT, je bil dosežen odgovor pri 12% bolnikov (37). V randomizirani klinični raziskavi pa je pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z enim ali dvema redoma KT, pokazal sicer značilno, vendar pa le 2 meseca daljše srednje preživetje v primerjavi s placebo (38). Pri bolnikih, ki prvič prejemajo zdravljenje za metastatsko bolezen, kot dodatek KT ne spremeni deleža odgovorov, časa do progressa ali celotnega preživetja v primerjavi s KT samo (39, 40). Pri raku trebušne slinavke erlotinib v kombinaciji s KT v primerjavi s KT samo izboljša enoletno preživetje s 17 na 24% oziroma za 3 mesece izboljša srednje preživetje (41).

Lapatinib je učinkovit pri zdravljenju metastatskega karcinoma dojke pri tistih bolnicah, ki imajo v/n tumorskih celicah prekomerno izražen gen ali receptor HER-2.

Pri bolnicah, pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju z drugim anti HER-2 tarčnim zdravilom trastuzumabom, je dodatek lapatiniba KT s kapecitabinom podaljšal čas do napredovanja bolezni za štiri mesece v primerjavi s kapecitabinom samim, ni pa pokazal razlik v celotnem preživetju (42). Lapatinib se sedaj že preizkuša tudi v dopolnilnem zdravljenju v veliki mednarodni multicentrični raziskavi ALLTO, v kateri sodeluje tudi Ol v Ljubljani.

Imatinib je večtarčno zdravilo. Učinkovito je pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo, akutno limfoblastno levkemijo ter mielodisplastičnih in mieloproleferativnih boleznih, če imajo bolniki prisoten Philadelphia kromosom. Zelo učinkovit je tudi pri gastrointestinalnem stromalnem tumorju, če je na tumorskih celicah izražen protein c-KIT. Na zdravljenje odgovori dve tretjine bolnikov, pri večini pa odloži napredovanje bolezni s srednjim trajanjem časa do napredovanja 3 leta (43, 44).

2.3 Druga tarčna zdravila

Temsirolimus je derivat sirolimusa in deluje kot zaviralec proteina mTOR, ki je nerekceptorska tirozin kinaza v signalni poti. Pokazal je učinkovitost v zdravljenju metastatskega karcinoma ledvice s slabimi napovednimi dejavniki. V randomizirani klinični raziskavi, kjer so primerjali učinkovitost temsirolimusa, interferona in kombinacijo obeh,

je monoterapija s temsirolimusom omogočila 4 mesece boljše srednje preživetje v primerjavi s interferonom ali pa kombinacijo obeh (45).

Mnogo zdravil je še v obdobju kliničnega preskušanja v okviru mednarodnih multicentričnih raziskav, v katerih sodeluje tudi Onkološki inštitut. Na področju raka dojke bomo v kratkem pričeli s klinično raziskavo z **naratinibom**, ki je večtarčna mala molekula ter z raziskavo s **TDM 1**, ki je konjugat trastuzumaba in citostatika in zato še posebej zanimiv v množici velikega števila obetajočih novih zdravil.

3 Neželeni učinki tarčnega zdravljenja

Ker so cilj delovanja klasičnih citostatikov hitro deleče se celice in prizadenejo poleg rakavih tudi zdrave celice v normalnih tkivih, so s tem povezani tudi neželeni učinki, ki se razvijejo ob tovrstnem zdravljenju: mielotoksičnost, gastrointestinalni simptomi, izpadanje las in drugi. Takí neželeni učinki se sicer lahko razvijejo tudi pri nekaterih tarčnih zdravilih, vendar pa zanje niso značilni.

Tudi tarčna zdravila niso popolnoma specifična in zato tudi ne brez neželenih učinkov, ki pa so drugačni. Neželeni učinki monoklonalnih protiteles so predvsem pirogene in alergijske reakcije. Male molekule pa povzročajo predvsem spremembe na koži, nohtih, laseh ter motnje prebave, predvsem drisk. Inhibitorji angiogeneze lahko povzročijo dvig krvnega tlaka in povečajo nagnjenost h krvavitvam. Zaradi delovanja na kapilare v glomerulih lahko povzročijo proteinurijo. Razvijejo se lahko slabost, utrujenost, bolečine v mišicah. Pri zdravljenju s trastuzumabom pa tudi lapatinibom, sunitinibom, sorafinibom in imatinibom je možen zaplet srčno popuščanje. Tarčna zdravila lahko namreč zavrejo tudi signalne poti v srčni mišici in jo naredijo občutljivejšo. To je še posebej nevarno ob že prej prisotni okvari srčne mišice.

4 Interakcije tarčnih zdravil

Večina monoklonalnih protiteles se ne metabolizira v jetrih, zato tudi ni pomembnih interakcij z drugimi zdravili. Male molekule se metabolizirajo v jetrih preko citokroma P450, zato imajo tudi več interakcij z drugimi zdravili kot npr. varfarinom, nekaterimi antibiotiki in antimikotiki, antikonvulzivi in drugimi. Mnogih interakcij še ne poznamo, tako da je treba temeljito premisliti o potrebi po drugih zdravilih in pa odsvetovati prehranske dodatke, saj lahko spremenijo farmakokinetiko tarčnih zdravil.

5 Ekonomski vidiki zdravljenja z novimi zdravili

Tarčne terapije so prinesle s seboj tudi nove ekonomske razsežnosti. Ne le, da so cene teh zdravil zelo visoke, spremlja jih še cela vrsta drugih stroškov. Določiti je treba molekularno tarčo, kar pomeni tudi stroške za razvoj in vpeljavo novih diagnostičnih metod, laboratorijsko opremo in predvsem znanje in čas patologa ter molekularnega biologa. Bolnike zdravimo učinkoviteje in dlje, kar pomeni večjo obremenitev zdravstvenega osebja, predvsem internistov onkologov. Zdravljenje s tako specifičnimi zdravili zahteva poglobljeno znanje in s tem tudi stalno izobraževanje. Problem modernega zdravljenja torej ni le

finančni, ampak v veliki meri tudi kadrovski. Tudi najbogatejše ekonomije težko zmorejo veliko breme naraščajočega števila bolnikov z rakom, dragega zdravljenja in potreb po visoko usposobljenih kadrih.

6 Zaključek

Klinična onkologija je z razvojem molekularne onkologije in genskih tehnologij ter odkrivanjem in uvajanjem tarčnih zdravil v zdravljenje raka prešla v obdobje, ki je polno novih spoznanj in osupljivih rezultatov. Žal prvim rezultatom kliničnih raziskav mnogokrat sledi streznitev ob spoznanju, da so preživetja kljub začetnemu navdušenju in optimizmu ter enormnim stroškom komaj nekaj mesecev boljša od standardnega zdravljenja. Toda zdi se, da smo komaj na začetku tega vznemirljivega obdobja, ki sili raziskovalce k odkrivanju novih molekularnih tarč in s tem k odkrivanju novih zdravil. Zdravniki jih z velikim navdušenjem sprejemamo in tako skupaj spreminjamo podobo zdravljenja raka v sodobni medicini. Zdravljenje je prešlo z načina, ko je eno ustrezalo vsem, na način, ko vsakemu bolniku posebej, glede na značilnosti njegovega tumorja, izbiramo najustreznejše zdravilo.

7 Literatura

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott 2008.
2. Winer E, Garlow J, Diller L et al. Clinical Cancer Advances 2008: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, Screening- A Report from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2009; 27(5):812-26.
3. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. Nat Biotechnol 2005; 23(9): 1147-57.
4. Salles GA, Mounier N, de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: final analysis of the GELA-GOELAMS FL2000 study with a 5-year follow-up. Blood 2007; 110 (11): A-792.
5. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N et al.: Combined immunochemotherapy with rituximab improves overall survival in patients with follicular and mantle cell lymphoma: updated meta-analysis results. Blood 2006; 108 (11): A-2760.
6. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006; 108 (10): 3295-301.
7. Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23 (26): 6387-93.
8. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007; 25 (35): 5616-23.
9. Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood 2002; 99 (10): 3554-61.
10. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999;17 (9): 2639-48.
11. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344 (11): 783-92.
12. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353 (16): 1659-72.
13. Smith I, Procter M, Gelber RD et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369 (9555): 29-36.
14. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353 (16): 1673-84.
15. Perez E, Romond E, Suman V et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25 (Suppl 18): 512.
16. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC->T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC->TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. [Abstract] 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006, San Antonio, Texas. A-52.
17. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006; 354 (8): 809-20.
18. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-2048.
19. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351 (4): 337-45.
20. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359(11):1116-27.
21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350 (23): 2335-42.
22. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. Engl J Med 2007; 357(26): 2666-76.
23. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542-50.
24. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003; 349 (5): 427-34.
25. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005; 352 (24): 2487-98.
26. Orlovski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib com-

- pared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25 (25): 3892-901.
27. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (4): 676-84.
 28. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (30): 4867-74.
 29. Motzer RJ, Hutson TE, and Tomczak PE *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007; 356 (2): 115-124.
 30. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009 [Epub ahead of print]
 31. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.*, Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007; 356 (2): 125-134.
 32. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378-90.
 33. Kris MG, Natale RB, Herbst RS *et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290 (16): 2149-58.
 34. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
 35. Doctor Letter Regarding Iressa (gefitinib) ISEL Study Results. Wilmington, De: AstraZeneca, 2004. Available online. Last accessed July 30, 2008.
 36. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH *et al.*: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 785-94.
 37. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA *et al.* Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (16): 3238-47.
 38. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE *et al.* A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. [Abstract] *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): A-7022.
 39. Herbst RS, Prager D, Hermann R, *et al.* TRIBUTE - A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract] *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): A-7011.
 40. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A *et al.*: Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract] *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): A-7010.
 41. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J *et al.* Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. [Abstract] *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): A-1.
 42. Geyer CE, Forster J, Lindquist D *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (26): 2733-43.
 43. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M *et al.* Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344 (14): 1052-6.
 44. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD *et al.* Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 626-32.
 45. Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma., *New Engl J Med* 2007; 356 (22): 2271-2281.