

Molekulárisan célzott biológiai terápia a szolid tumorok kezelésében

I. Emlőrák és colorectalis rák

Láng István, Hitre Erika

A szolid tumorok molekulárisan célzott korszerű biológiai onkoterápiája a klinikai gyakorlatban ma azt jelenti, hogy a különböző kinázinhibitorok által közvetített jelátviteli utakat specifikusan gátoljuk. Ez történhet a sejten kívüli receptor vagy a ligand blokkolása révén specifikus monoklonális antitestekkel (trastuzumab, cetuximab, panitumumab, bevacizumab), vagy gátolhatjuk a sejten belüli jelátviteli utakat kis molekulatömegű orális kinázinhibitorokkal (imatinib, sunitinib, lapatinib, erlotinib, gefitinib, sorafenib). A következőkben a célzott biológiai terápia klinikai alkalmazását foglaljuk össze emlő- és colorectalis rákban.

célzott onkoterápia, biológiai onkoterápia, tirozinkináz-gátlás, emlőrák, colorectalis rák

**MOLECULARLY TARGETED BIOLOGICAL THERAPY IN THE TREATMENT OF SOLID TUMOURS
PART ONE – BREAST CANCER AND COLORECTAL CANCER**

Modern biological oncotherapy of solid tumours means targeting various kinase inhibitor pathways either by specific monoclonal antibodies against extracellular receptors or ligands (trastuzumab, cetuximab, panitumumab, bevacizumab) or by small molecular weight oral kinase inhibitors that interfere with intracellular signal transduction (imatinib, sunitinib, lapatinib, erlotinib, gefitinib, sorafenib). Here we review the clinical use of targeted biological agents in breast and colorectal cancer.

targeted oncotherapy, biological oncotherapy, tyrosin kinase inhibition, breast cancer, colorectal cancer

dr. Láng István (levelező szerző/correspondent), dr. Hitre Erika: Országos Onkológiai Intézet, „B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály/
National Institute of Oncology, Department of Medical Oncology and Clinical Pharmacology „B”;
H-1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. E-mail: lang@oncol.hu

Érkezett: 2007. június 4. Elfogadva: 2007. augusztus 1.

Az utóbbi években a molekuláris biológia fejlődése során egyre több ismeret gyűlt össze a daganatok keletkezésének és terjedésének molekuláris mechanizmusairól. Részletesen feltárták a tumorprogresszió kulcsfolyamatait, a sejtproliferációt, a programozott sejthalált (apoptosis), a daganatinváziót, az áttétképzést és az angiogenesis molekuláris alapjait. Ez vezetett el a *Paul Ehrlich* által 1908-ban megfogalmazott „varázslatos lövedék” koncepció (1) mind szélesebb körű gyakorlati megvalósulásához, ami olyan célzott daganatellenes gyógyszerek kifejlesztését és gyakorlati alkalmazását tette lehetővé, mint a monoklonális antitestek, valamint a kis molekulatömegű ki-

názinhibitorok. Ezeknek – a kemoterápiás szerekkel ellentétben – az az előnyük, hogy elsősorban a célmolekulát (target) hordozó tumorsejteket gátolják, az illető daganatra jellemző jelátviteli útvonalba avatkoznak be. Így egyre közelebb kerülünk a daganatos betegek személyre szóló kezeléséhez, amely az illető beteg sajátos molekuláris „névjegyét” hordozó daganatát célzottan támadja, feltartóztatja annak progresszióját (*citostatikus hatás*), sőt, bizonyos esetekben különféle immuneffektor mechanizmusok által el is pusztíthatja a tumort (*citotoxikus hatás*).

A célzott biológiai terápiát évtizedek óta rutinszerűen alkalmazzuk például a hormonreceptor-pozitív

1. TÁBLÁZAT

A szolid tumorok kezelésére a gyakorlatban alkalmazott, kinázgátláson alapuló hatásmechanizmusú célzott biológiai gyógyszerek

Hatóanyag	Gyári név	Típus	Célpont	Daganat
Trastuzumab	Herceptin	m-at	HER-2-receptor	emlőrák
Cetuximab	Erbitux	m-at	EGFR	CRC
Panitumumab	Vectibix	m-at	EGFR	CRC
Bevacizumab	Avastin	m-at	VEGF	CRC, emlőrák, tüdőrák
Lapatinib	Tykerb	KI	EGFR, HER-2	emlőrák
Imatinib	Glivec	KI	c-kit, PDGFR	GIST
Sunitinib	Sutent	KI	c-kit, PDGFR, VEGFR	GIST, veserák
Erlotinib	Tarceva	KI	EGFR	tüdőrák, pancreasrák
Gefitinib	Iressa	KI	EGFR	tüdőrák
Sorafenib	Nexavar	KI	VEGFR, PDGFR, c-kit	veserák, májrák
Temsirolimus	Toricel	KI	mTOR	veserák

m-at: monoklonális antitest; KI: kinázgátló; EGFR: epidermalis növekedésifaktor-receptor; VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor; PDGFR: trombocytaredetű növekedésifaktor-receptor; CRC: colorectalis rák; GIST: gastrointestinalis stromatumor

A megfelelő receptor-tirozinkinázok gátlásával megállítható számos daganat progressziója, és jelentős klinikai javulás, akár hosszú távú túlélés is elérhető.

emlőrákok ösztrogénreceptort gátló, gyógyszeres kezelése formájában. Az igazi áttörést a klinikai gyakorlatban mégis a legutóbbi 10 év hozta. Először egy transzmembrán receptor-tirozinkináz (RTK) sejten kívüli része (HER-2 receptor) elleni, specifikus monoklonális antitestet, a *trastuzumabot* alkalmazták eredménnyel HER-2-pozitív, előrehaladott emlőrákban, majd a gastrointestinalis stromatumor (GIST) kezelését forradalmasította a kis molekulatömegű RTK-gátló (RTKI) *imatinib*. Ma már a szolid tumorok gyógyításában a monoklonális antitestek közül a *trastuzumabon* kívül a *cetuximab* (colorectalis carcinoma: CRC, fej-nyak lapahámrák), a *panitumumab* (CRC) és a *bevacizumab* (CRC, emlőrák, tüdőrák), a kis molekulatömegű kinázinhibitorok közül pedig az *imatinib* mellett a *sunitinib* (GIST, veserák), a *lapatinib* (HER-2-pozitív emlőrák), az *erlotinib* és *gefitinib* (tüdőrák), a *sorafenib* (veserák, primer májrák), valamint az mTOR-gátló *temsirolimus* (veserák) bővíti fegyvertárunkat a klinikai gyakorlatban (1. táblázat).

Biológiai alapok

Az eddigiekből is nyilvánvaló, hogy a transzmembrán RTK-k alapvetőek a jelátviteli és jelátalakító folyamatokban, mivel a carcinogenesis során meghatározó sze-

repük van a sejtproliferáció, az apoptózis és az ér(újdon)képződés szabályozásában. Az RTK-k transzmembrán receptorainak sejten kívüli részéhez kapcsolódnak a jelek (ligandok, szolubilis tényezők, például növekedési faktorok). Ezek aktiválják a sejten belül elhelyezkedő tirozinkináz-enzimet, amely a célsejtben specifikus molekulákat foszforilál. A foszforiláció további jelek egymást aktiváló enzimkaszkádszerű láncolatát indítja be. A soklépcsős jelátviteli folyamat végállomása a genom, onkológiai végeredménye pedig a daganat kialakulása, illetve progressziója.

Ezért a megfelelő receptor-tirozinkinázok gátlásával megállítható számos daganat progressziója, és jelentős klinikai javulás, akár hosszú távú túlélés is elérhető.

Az RTK-kat, és így az általuk közvetített sejtproliferációt, alapvetően háromféleképpen lehet gátolni:

– Az egyik lehetőség a ligand semlegesítése; például a vascularis endothelialis növekedési faktor receptor (VEGFR) ligandjának, a VEGF-nek a blokkolása specifikus monoklonális antitesttel, bevacizumabbal. Ezt a stratégiát már a klinikai gyakorlatban is sikerrel alkalmazzuk az előrehaladott vastagbél-, végbél-, emlő- és tüdőrák kezelésében.

– A második lehetőség a receptor ligandkötő helyének a blokkolása. Így hat a HER-2-receptort blokkoló *trastuzumab* HER-2-pozitív emlőrákban és a HER-1 receptort (EGFR) gátló *cetuximab* és *panitumumab* előrehaladott CRC-ben.

– A harmadik lehetőség a sejtthártyán belüli tirozinkináz-enzimek gátlása kis molekulatömegű RTKI-ekkel. Így működik GIST-ben az *imatinib*, GIST-ben és veserákban a *sunitinib*, nem kissejtes tüdőrákban az *erloti-*

nib és bizonyos feltételek mellett a gefitinib, veserákban és primer májrákban a sorafenib és trastuzumab-rezisztens, HER-2-pozitív, előrehaladott emlőrákban a lapatinib.

A célzott biológiai terápia sikere inkább a citosztatikus hatással függ össze, a citotoxicitás csak ritkábban játszik szerepet. Az RTK-k gátlása ugyanis a reagáló daganatokban felfüggeszti a tumorsejtek proliferációját, megakadályozza növekedésüket, és ezáltal stabilizálja a beteg állapotát. Valódi sejtölő hatás csak bizonyos esetekben fordul elő, például, ha a HER-1 vagy HER-2 receptor elleni specifikus ellenanyagok (trastuzumab, cetuximab, panitumumab) lymphocyta-dependens antitestként Fc részükkel a célsejt megfelelő receptoraihoz kapcsolódva, Fc részükkel megkötik az immunörjérendszerben részt vevő ölősejteket (K-sejtek), illetve természetes ölősejteket (NK-sejtek), és azok elpusztítják a daganatos célsejteket (ADCC-reakció: antitest-dependens celluláris citotoxicitás).

Mindebből adódik, hogy a daganatellenes biológiai terápiai szerek klinikai vizsgálata némileg eltér a hagyományos kemoterápiás (citotoxikus) szerek fázisvizsgálataitól. Célzott biológiai terápiai szer esetén az *első fázisú vizsgálat* fő feladata annak megállapítása, hogy a szer milyen adagban gátolja a célpontot. Ez értelemszerűen nem haladhatja meg a maximális tolerálható dózist (MTD). A *második fázisú vizsgálatban* nemcsak a primer tumor lokalizációja és stádiuma fontos, hanem azt a betegcsoportot is azonosítani kell, amelynek tumora a célmolekulát hordozza (például HER-2-pozitív tumorú betegek az emlőrák trastuzumabkezelése esetében, vagy c-kit-pozitív daganatok a GIST imatinibterápiájánál). A *harmadik fázisú vizsgálatokat* ennek megfelelően szelektált, nagyszámú betegen (például HER-2-pozitív, c-kit-pozitív betegek) szükséges végezni. Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a célmolekula megjelenésének a mértéke bizonyos célpontok esetén alapvetően befolyásolja a célzott kezelés hatásosságát (például a HER-2-gén-amplifikáció vagy a receptorfehérje fokozott megjelenése emlőrák trastuzumabkezelése esetén), más célpontok vonatkozásában pedig csak kevésbé függ össze azzal (például a cetuximab hatásossága gyakorlatilag független az EGFR-expresszió mértékétől). Különösen fontos lehet az is, hogy a célpontot adó gén mutációja (ha kimutatható) melyik exont érinti (például az RTKI imatinib sokkal hatásosabb, ha a GIST a 11-es exon mutációját hordozza, mintha a 9-esét).

Amilyen mértékben mélyülnek el ismereteink a daganatok molekuláris biológiájáról, olyan mértékben nyílik egyre több lehetőség a valóban egyénre szabott terápiára.

A következőkben azokat a célzott biológiai terápiaikat foglaljuk össze a szolid tumorok típusai szerint, amelyek alkalmazása már ma is része vagy a közeljövőben része lesz a klinikai gyakorlatnak. Ezúttal az emlőrák és a colorectalis carcinoma célzott biológiai terápiáját mutatjuk be, a többi szolid tumort egy később megjelenő közleményben tárgyaljuk.

Az emlőrák célzott biológiai terápiája

A HER-2-pozitív emlőrák trastuzumabkezelése

Az emlőrákok 15-20%-a HER-2-pozitív. Ezeket a HER-2 gén kópiáinak nagyszámú előfordulása (amplifikációja), illetve a sejtfelszíni HER-2-receptor-fehérje túlzott megjelenése (overexpressziója) jellemzi, ami a daganatsejtek különösen agresszív viselkedésével, fokozott növekedésével, szaporodásával, áttétképzési hajlamával jár (2, 3). Az ilyen emlőrákok prognózisa rossz, halálzásuk nagy (2).

A HER-2 protoonkogén egy olyan géncsalád tagja, amely a növekedési faktorok transzmembrán receptorainak kódolásáért felelős; 1983-ban fedezték fel és klónozták (4). Sejthártyán kívüli része ellen egérben monoklonális ellenanyagot állítottak elő, ennek humanizált változata a trastuzumab (Herceptin) (5). A trastuzumab extracelluláris és intracelluláris hatásai révén kedvezően befolyásolhatja a HER-2-pozitív emlőrákok kimenetelét. Távoli áttétes betegségben egymagában adva is 30% körüli objektív tumorválaszt eredményez, és kemoterápiával kombinálva első választásként a progresszióig eltelt időt, a tumorválaszt, a válasz időtartamát és a túlélést egyaránt szignifikánsan javítja (6, 7). A taxán-trastuzumab kombináció hatásossága platinaszármazék hozzáadásával tovább fokozható (8). A trastuzumab-kemoterápia kombináció figyelemre méltó lehetséges mellékhatása a szívkárosítás, amely elsősorban antraciklin hozzáadása esetén fordulhat elő (7), szerencsére csak igen ritkán. A trastuzumab egymagában vagy kemoterápiával, hormongátló terápiával kombinálva ma már meghatározó része a HER-2-pozitív előrehaladott emlőrák kezelésének.

Számos nemzetközi klinikai vizsgálatot indítottak annak eldöntésére, hogy a trastuzumab képes-e javítani a HER-2-pozitív korai emlőrákos betegek betegségmentes (DFS) és teljes túlélését (OS).

A HERA vizsgálatba több mint 5000 beteget vontak be, és a magyar centrumok mintegy 150 beteggel vettek részt benne. A betegeket az adjuváns kemoterápia és szükség esetén sugárkezelés befejezését követően sorolták be az egyéves és a kétéves trastuzumabkezelést kapó vagy a megfigyelési csoportba. A gyógyszert háromhetente adagolták infúzióban. A kezelés a kiújulás kockázatát 46%-kal csökkentette (9), és mind a távoli áttétek (85 vs. 154), mind a helyi kiújulások (27 vs. 50) számát jelentősen mérsékelte. A hatás független volt a nyirokcsomóstátustól, az adjuváns kemoterápia összetételétől, a hormonreceptor-státustól és az életkortól, tehát valamennyi alcsoportban érvényesült. Az első köztes elemzés időpontjában mind a kiújulásmentes túlélést (RFS), mind a távoli áttéttől mentes túlélést

A trastuzumab egymagában vagy kemoterápiával, hormongátló terápiával kombinálva ma már meghatározó része a HER-2-pozitív, előrehaladott emlőrák kezelésének.

(DDFS) szignifikánsan meghosszabbította. Az utóbbi különösen fontos, mert a halálózást elsősorban a távoli áttétek okozzák. A második köztes elemzés során, kétéves medián követési idővel, már a *szignifikáns túlélési előnyt* is meg lehetett állapítani (59 versus 90 haláleset), ami a halálózás kockázatának több mint 30%-os csökkenését jelenti (10). Súlyos mellékhatások csak igen ritkán fordultak elő, cardialis eredetű halálos szövődmény nem volt, és a bal kamra ejekciós frakciójának jelentős csökkenését is csak a betegek 3%-ánál észlelték.

Az elsőként választott kemoterápiához adott bevacizumab számottevő előnyt jelent az előrehaladott emlőrák kezelésében.

Az Egyesült Államokban a nemzeti rákintézet (NCI) egyidejűleg két nagy klinikai vizsgálatot (NSABP B31 és NCCTG N9831) támogatott az adjuváns trastuzumabkezelés hatásosságának a bizonyítására. A kemoterápia mindkét vizsgálatban négy ciklus adriamycin-ciklofoszfamid (AC) kezelést követő, négy ciklus paclitaxel volt. A betegek véletlenszerű besorolás szerint részesültek a kemoterápián kívül trastuzumabkezelésben is. Az adjuváns trastuzumabkezelés a betegség kiújulásának relatív kockázatát 52%-kal és a

távoli kiújulás kockázatát 53%-kal csökkentette. Ennek megfelelően a két nagy amerikai vizsgálat egyesített beteganyagában a teljes túlélés trastuzumabkezelés hatására elérhető javulása (várható négyéves túlélés 91% versus 87%) is szignifikánsnak bizonyult (11).

A BCIRG 006-os, több mint 3000 betegre kiterjedő nemzetközi tanulmány a HER-2-pozitív korai emlőrákos betegeket három csoportba sorolta. A kontrollcsoport csak kemoterápiában részesült, a két vizsgálati csoport a kemoterápián kívül egy éven át trastuzumabot kapott. A kemoterápia vagy a kontrollcsoporttal azonos AC plusz docetaxel vagy docetaxel plusz carboplatin (tehát antraciklinmentes) volt. A betegségmentes túlélés mindkét, trastuzumabbal is kezelt csoportban szignifikánsan hosszabbnak bizonyult, mint a csak kemoterápiával kezelt csoportban. Antraciklinmentes kemoterápia mellett a trastuzumab nem okozott kardiotoxicitást (12).

A FinHER vizsgálatban 1010 beteg közül 232 daganatát találták HER-2-pozitívnak. Ezek felét további randomizációval kilencheti, a szekvenciális kemoterápia első (antraciklint nem tartalmazó) részével együtt adott trastuzumabkezelésben is részesítették, amelyet az antraciklinalapú további kemoterápia megkezdése előtt befejeztek. A kemoterápia mellett adjuváns trastuzumabkezelést is kapott betegek kiújulásmentes túlélése (RFS) szignifikánsan hosszabbnak bizonyult, mint a csak kemoterápiával kezeltéké (89,3% versus 77,6%), tehát a HER-2-pozitív korai emlőrákban már kilenchetes adjuváns trastuzumabkezelés is szignifikáns előnyt jelent a betegség kiújulásának a megelőzésében (13).

Az ismertetett III. fázisú trastuzumab klinikai vizsgálatokban HER-2-pozitív, operált, korai emlőrákos betegek részesültek a kemoterápián kívül véletlenszerű

besorolás szerint adjuváns trastuzumabkezelésben. A HERA vizsgálatban számos különféle kemoterápiát követően történt a randomizáció, az észak-amerikai vizsgálatokban antraciklin- és taxánalapú kemoterápiát, a BCIRG-ben docetaxelalapú kemoterápiát antraciklinnel vagy a nélkül, a FinHER-ben pedig docetaxel- vagy vinorelbinalapú kemoterápiát kaptak a betegek. Mindezen különbségek ellenére valamennyi tanulmányban egyértelmű volt az adjuváns trastuzumabkezelés előnye. Mindezek alapján a HER-2-pozitív, korai emlőrákos betegek adjuváns trastuzumabkezelésének a javallata első szintű evidencián alapul.

Az előrehaladott emlőrák bevacizumabkezelése

A bevacizumab a daganatos érképződésben központi szerepet játszó vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) ellen kifejlesztett monoklonális antitest. Először előrehaladott colorectalis carcinomában alkalmazták sikeresen kombinált gyógyszeres kezelésre. Az ECOG 2100-as, III. fázisú, randomizált klinikai vizsgálatban a paclitaxel-kemoterápiához adott bevacizumab hatásosságát vizsgálták több mint 700 betegen (14). A bevacizumab paclitaxelhez adása a progressziómentes túlélést megduplázta (13,3 vs. 6,7 hónap), és az objektív tumorválaszt is szignifikánsan javította (36,2 vs. 16,4%). A medián teljes túlélés jelentősen nem változott (25,7 vs. 23,8 hónap), azonban az egyéves túlélési arányt a bevacizumabkezelés szignifikánsan fokozta (82,3% vs. 73,8%, $p=0,007$). Mindezek alapján az elsőként választott kemoterápiához adott bevacizumab számottevő előnyt jelent az előrehaladott emlőrák kezelésében. Ez különösen a hormon- és HER-2-receptor-negatív (úgynevezett triple negatív) betegek számára fontos, hiszen eddig az egyetlen gyógyszeres kezelési lehetőségük a kemoterápia volt.

A HER-2-pozitív, előrehaladott emlőrák lapatinibkezelése

A HER-2-pozitív, előrehaladott emlőrák trastuzumabkezelése során a betegek egy részénél rezisztencia alakul ki (15), és az így kezelt korai emlőrákos betegek között is előfordul a betegség kiújulása (9, 11). Ezért is vált szükségessé olyan gyógyszerek kifejlesztése, amelyek a HER-2 jelátviteli rendszer alternatív úton történő gátlására alkalmasak. A lapatinib szájon át adagolható, kettős támadáspontú, kis molekulatömegű HER-2 RTKI, amely a HER-1 (EGFR) jelátviteli utat is gátolja. Egy III. fázisú, nemzetközi klinikai vizsgálatban a lapatinib hatását olyan HER-2-pozitív, előrehaladott emlőrákban szenvedő betegeken tanulmányozták, akiknek a betegsége legalább egy antraciklin-, egy taxán- és trastuzumabkezelés ellenére progrediált. A betegek capecitabint kaptak lapatinibbal, a kontrollcsoportban pedig csak capecitabint. A 2006-ban végzett köztes elemzés során a kontrollcsoportban 69 prog-

ressziót észleltek, míg a lapatinibbel is kezelt csoportban csak 45-öt, tehát a lapatinib kemoterápiához való hozzáadása szignifikánsan csökkentette a betegség kiújulásának az esélyét (16). A nem számottevő kardiotoxicitású lapatinib jelentőségét fokozza, hogy átjut a vér-agy gáton, így csökkentheti az agyi áttétek kialakulásának az esélyét.

Az előrehaladott colorectalis carcinoma célzott biológiai terápiája

A klinikai gyakorlatban jelenleg három monoklonális antitestet használunk a metasztatikus colorectalis carcinoma (CRC) kezelésére: a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) elleni bevacizumabot, és két, EGFR elleni antitestet, a cetuximabot és a panitumumabot.

Angiogenesisgátló kezelés

A IV-es stádiumú CRC-ben ma a legkorszerűbb elsőként választott terápia az angiogenesisgátló bevacizumab adása kemoterápiával együtt. *Folkman* 1971-es közlése (17) óta ismert, hogy a daganatok nem növekedhetnek korlátlanul érképződés nélkül. A legfontosabb érképződést serkentő tényező a vascularis endothelialis növekedési faktor. Ez az ér endothelsejtjeinek specifikus, sejtfelszíni, transzmembrán tirozinkináz-receptoraihoz kötődve tirozinfoszforilációt idéz elő, amely beindítja a sejten belüli jelátvitelt. Ennek a folyamatnak az eredménye az érendothelsejtek növekedése, szaporodása és vándorlása, apoptózis elleni védelme és a kapillárisok átteresztőképességének a fokozódása. Mindez az éret növekedését idézi elő (angioneogenesis). A daganatsejtek az általuk termelt VEGF révén serkentik az érképződést. A VEGF-termelés fő kiváltója a hypoxia. Szabálytalan daganaterezet keletkezik, a plazmafehérjék az interstitiumba szivárognak, szöveti duzzanatot okoznak, ami tovább fokozza a hypoxiát, akadályozza a kemoterápiás szerek bejutását, és elősegíti a kemorezisztenciát. A VEGF-receptorok fokozott megjelenését CRC májáttéteiben is leírták (18). Mindezek alapján a VEGF alkalmas célpontnak tekinthető a CRC kezelésére. Gátlására fejlesztették ki a VEGF-ellenes monoklonális antitestet, a bevacizumabot. *Hurwitz* és munkatársai III. fázisú klinikai vizsgálatban tanulmányozták a hatását 813, első választásként bolusban adott 5-fluorouracil-folinsav (FUFA) plusz irinotecan kombinációval (IFL) kezelt, IV. stádiumú colorectalis carcinomában szenvedő betegen (19). Az IFL mellett a betegek fele bevacizumabot, fele placebót kapott. A bevacizumab szignifikánsan fokozta a medián túlélést, az egyéves túlélést, a progressziómentes túlélést, az objektív tumorméret-csökkenést és a tumorválasz időtartamát. A halálozást 34%-kal, a progresszió kockázatát pedig 46%-kal csökkentette. A mellékhatások közül a hypertensio standard kezeléssel uralhatóan bizonyult. Bevacizumabkeze-

léssel elfogadható mellékhatások árán jelentősen meghosszabbítható a távoli áttétes colorectalis carcinomában szenvedő betegek túlélése. Amikor az irinotecankezelés nem ajánlott, a bevacizumab FUFA-terápiával is kombinálható, így is szignifikánsan meghosszabbítja a progressziómentes túlélést és az objektív tumorválaszt (20). A IV. stádiumú CRC második vonalbeli, oxaliplatin alapú kemoterápiájához adva is szignifikánsan fokozza a betegek túlélését (12,9 vs. 10,8 hónap) és progressziómentes túlélését (7,3 vs. 4,7 hónap), és csökkenti a tumor méretét (objektív tumorválasz 22,7 vs. 8,6%) (21). A FOLFOX kemoterápia hatását elsőként választott kezelésként is fokozza, és ugyanez érvényes akkor is, ha az oxaliplatin kemoterápiás partnere az orális fluoropirimidin capecitabin. A közelmúltban zárult le a betegbevonás az AVANT vizsgálatba, amely az adjuváns kemoterápiához adott bevacizumab hatását tanulmányozza III. stádiumú vastagbélrákban.

Növekedésifaktor-receptor-gátló kezelés

A hámeredetű (epidermalis) növekedési faktort (EGF) már csaknem fél évszázada leírták, és részletes jellemzéséért *Stanley Cohen* 1980-ban Nobel-díjat kapott. Az EGFR sejten kívüli része a természetes ligandok (például TGF-alfa, EGF) megkötésére szolgál, sejten belüli része pedig a tirozinkináz-aktivitásért felelős. A ligandok extracelluláris részhez való kötődése aktiválja az intracelluláris tirozinkinázrészt, és ez indítja be azt a sejten belüli jelátviteli folyamatsort (szignáltranszdukciós kaszkád), amelynek eredménye a sejtosztódás fokozódása, a sejtek vándorlása, új erek képződése és az apoptózis gátlása. Az EGFR-expresszió és számos daganatos betegség prognózisa között pozitív korreláció mutatható ki (22), ezért az EGFR a daganatterápia fontos célpontja. Az EGFR-ellenes monoklonális antitestnek, a cetuximabnak az őseit *Mendelsohn* munkacsoportja az 1980-as évek elején fejlesztette ki, és ennek humán-egér kimerá változatát használjuk ma gyógyszerként. A sikeres korai fázisú vizsgálatokat követően a cetuximab-irinotecan kombináció törzskönyvezésére irinotecanra rezisztens, előrehaladott CRC-ben, a randomizált, II. fázisú BOND vizsgálat eredményei alapján került sor (23). Ebben irinotecanrezisztens betegeket kezeltek cetuximab-monoterápiával vagy cetuximab-irinotecan kombinációval. A cetuximab-irinotecan kombináció a monoterápiához képest mind a tumorválaszt, mind a medián progresszióig eltelt időt szignifikánsan fokozta. Retrospektív analízis szerint az első vonalbeli kezeléstől számítva a betegek medián túlélése elérte a 35 hónapot, ami távoli áttétes CRC-ben az eddigi legjobb eredmény. A BOND II. vizsgálatban a cetuximab

Bevacizumab-kezeléssel, elfogadható mellékhatások árán, jelentősen meghosszabbítható a távoli áttétes colorectalis carcinomában szenvedő betegek túlélése.

plusz bevacizumab kombinált biológiai terápiát hasonlították össze az ugyanezeket plusz irinotecant tartalmazó kombinációval. A hármas kombináció 37%-os tumorregressziót és 7,9 hónap medián progresszióig eltelt időt eredményezett a kettős kombináció 20%-os, illetve 5,6 hónapos értékével szemben. Az EGFR-pozitivitás mértéke és a klinikai hatás között meglepő módon nem találtak összefüggést. Összefüggött viszont a klinikai válasz a legjellegzetesebb mellékhatás, az akneszerű vagy macolupapulosus bőrkiütések előfordulásával. A cetuximab hatását a IV-es stádiumú CRC első vonalbeli kezelésében a III. fázisú CRYSTAL vizsgálatban tanulmányozták. Az előzetes eredmények szerint a cetuximab kemoterápiához adása szignifikánsan fokozza a progresszióig eltelt időt (24).

A kimerikus humán-egér IgG₁ cetuximab monoklo-

nális antitest mellett előállítottak egy teljes egészében humán IgG₂ anti-EGFR monoklonális antitestet, a *panitunumabot*, amely monoterápiaként hatásosnak bizonyult a standard kemoterápia után progrediált előrehaladott CRC-ben (25).

Összegzés

Az eddigieket áttekintve megállapítható, hogy a szolid tumorok közül az emlőrák és a CRC kezelésében számottevő előrelépést jelentett a molekulárisan célzott biológiai terápiák alkalmazása önmagukban és kemoterápiával kombinálva. A közeli jövőben a célzott biológiai onkoterápia lehetőségeinek a további gyors bővülése várható (26, 27).

IRODALOM

- Himmelweit F. The Collected Papers of Paul Ehrlich. London: Pergamon; 1960. p. 59.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
- Schechter A, Hung MC, Vaidyanathan L, et al. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science* 1985;229:976-8.
- Lewis GD, Figari I, Fendly B, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER-2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 1993;37:255-63.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- Robert N, Leyland-Jones B, Asmer L, et al. Phase III. competitive study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER-2/neu positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:837.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Layland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- 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;369:29-36.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- 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. *SABCS 2006. Abstr. No. 52.*
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Peetri B, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
- Avastin alkalmazási előírás, 2007. március 27. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-PI-hu.pdf>
- Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004;22:1063-70.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Eng J Med* 1971;285:1182-6.
- Waren RS, Yaun H, Matli MR. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J Clin Invest* 1995;95:1789-97.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-705.
- Bruce J, Giantonio Paul J, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the eastern cooperative oncology group study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
- Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:115-135.
- 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;351:337-45.
- Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl): No18S,164s(AbstrNo.4000).
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
- Kopper L, Timár J. Genomics of lung cancer may change diagnosis, prognosis and therapy. *Pathol Oncol Res* 2005;11:5-10.
- Jeney A, Kralóvánszky J (eds.). *Onkofarmakológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2005.*