

NAPREDAK U LIJEČENJU ONKOLOŠKIH I HEMATOLOŠKIH MALIGNIH BOLESTI U 2014.

Progress in the Treatment of Oncologic and Hematologic Malignancies in 2014

Dragan Trivanović

Služba za internu medicinu, Opća Bolnica Pula, Pula

Godinu 2014. obilježio je napredak u razvoju novih lijekova i metoda rane detekcije, ali i novih spoznaja o etiologiji, patogenezi, genetskoj osnovi malignih bolesti. Iako i u razvijenim zapadnim zemljama pratimo porast obolijevanja od malignoma, istovremeno nas veseli smanjenje smrtnosti kao plod sve boljih mjera preventive, rane detekcije i liječenja.

Značajni su rezultati potvrđeni u smanjenju rizika od razvoja raka dojke korištenjem anastrozola (lijeka koji se inače koristi u liječenju hormonski ovisnog raka dojke). Dobre vijesti se javljaju i kod žena s rakom dojke koje su primile goserelin uz standardnu kemoterapiju i značajno smanjile oštećenje funkcije jajnika što je rezultiralo poboljšanjem uspješnih trudnoća u kasnijem tijeku.

Rak pluća postao je ubojica broj jedan i muškaraca i žena u malignim bolestima u zapadnom svijetu. U prošloj godini dokazano je smanjenje smrtnosti od ove bolesti kod rizičnih bolesnika (dob, pušenje) koji su bili izloženi preventivnim pregledima s niskodoznim CT-om. Veliki napredak prošlih godina, postignut je ciljanim liječenjem tirozin-kinaznim inhibitorima (npr. erlotinib) i ALK inhibitorima (npr. crizotinib) no pojavio se problem gotovo redovnog nastanka rezistencije na ove tzv. pametne lijekove. Prepoznavanjem mutacija odgovornim za pojavu rezistencije došlo je do razvoja novih lijekova poput AZD9291 i CO-1886 te ceritiniba koji uspješno premošćuju ovaj problem. Postoje dokazi da djeluju jednako uspješno i od samoga početka što ponovno stavlja u prvi plan hipoteze da je mutacija bila prisutna od početka, ali je taj klon stanica bio prigušen brojnim stanicama bez mutacije.

Konačno bilježimo i novosti u liječenju raka želuca. Tako ramucirumab, anti-VEGT antitijelo, postaje novi lijek kod liječenja uznapredovaloga raka želuca koji produžuje život značajno u odnosu na placebo nakon progresije na prvu liniju liječenja standardnom kemoterapijom, a što je pokazala i studija u kojoj su sudjelovali i liječnici iz Opće bolnica Pula.

Najčešći rak u muškaraca, rak prostate, danas ima preporuku liječenja ranijom kemoterapijom, a ne samo nakon što hormonska terapija kroz više linija ne djeluje (tzv. hormon rezistentan rak prostate), čime se mijenjaju standardi liječenja i kod ove bolesti.

Kod diferenciranog raka štitnjače koji se obično liječio kirurški odnosno radioaktivnim jodom kod povrata bolesti nije bilo zadovoljavajuće terapije. Sada se kao novi standard liječenja u tim slučajevima nameće lijek Lenvatinib tirozin multikinazni inhibitor.

Potrebno je istaknuti dvije studije koje su obilježile prošlu godinu u istraživanju bazičnih mehanizama razvoja malignih bolesti. U prvoj studiji su istraživači povezali tzv. kancerogen za nastanak raka (duhan, sunčanje) sa specifičnim setom izazvanih genetskih promjena, a u drugoj studiji su istraživači dokazali da su stanice raka puno ovisnije o sebi svojstvenim mutacijama nego o organu iz kojeg potječu, što može znatno promijeniti naše shvaćanje liječenja. Kao primjer se navodi mutacijom izazvane promjene u raku mokraćnog mjehura koje ponekad više sličje raku pluća ne-malih stanica nego organu iz kojega potječu te je pretpostavka da se na takav način trebaju i tretirati. Ova teorija, naravno, zahtijevati će provjeru kroz kliničke studije no već sada nam pruža neke odgovore na pitanja o uspješnosti i neuspjesima kod liječenja raka u smjernicama koje su se isključivo temeljile na mjestu nastanka raka.

Koncem 2014. godine objavljen je izuzetno značajan rad biostatističara Tomasettia i genetičara Vogelsteina koji je ukazao da su gotovo 2/3 raka zapravo plod promjena u genomu ("bad luck") s kojim se rađamo, a samo 1/3 posljedica okolinskih čimbenika. Kroz broj mutacija kao jedan od važnijih razloga i dokaza za ovu tvrdnju, dobili smo dobar odgovor zašto su pojedini oblici raka česti u nekim organima, a izuzetno rijetki u drugim (npr. rak debelog crijeva u odnosu na rak tankog crijeva). Iako je u njihovom radu vrlo jasno objašnjeno, nastala je velika medijska senzacionalistička histerija s pogrešnom porukom da se ne treba paziti na tzv. zdravu prehranu, načine života, pušenje i slično. Kako je navedeno pogrešno izvučeno iz konteksta, ali i za svaku daljnju informaciju, preporučam pročitati navedenu literaturu koju navodim u referencama. Možda je još snažnija poruka da osim brzodjelujućih stanica raka koje čine većinu mase raka treba tretirati paralelno i matične stanice raka koje nakon svakog dobrog odgovora na ciljanu terapiju raka ponovno stvaraju klonove, tada obično rezistentne na dosadašnje liječenje.

IMUNOTERAPIJA RAKA

Ono što je najsvjetlija točka u onkologiji i hematologiji je daljnji razvoj imunoterapije. Pa tako ipilimumab (CTLA-4 aktivni agent) djeluje u ranoj fazi melanoma, ali i u smanjivanju povrata bolesti. Imunoterapija se dalje sve uspješnije razvija u raku pluća ali i melanoma pa se sve temeljitije stvaraju lijekovi koji djeluju na imunološke "checkpoints" poput PD-1 blokeri s velikom uspješnosti kod bolesnika čiji tumori izražavaju ovaj terapeutski cilj. To su lijekovi MEDI4736, MK-3475 (pembrolizumab).

Prošle godine u liječenju hematoloških malignih bolesti bilježe se novi uspjesi. Tako se kod kronične limfatične leukemije pojavljuju dva nova lijeka: obinutuzumab i ofatumumab koji u kombinaciji s kemoterapijom značajno odgađaju progresiju bolesti. Osim toga, liječenje čitavog niza malignih hematoloških bolesti postaje vrlo efikasno (npr. multipli mijelom) uporabom lijekova koji se sekvencijski mogu primjenjivati u svrhu izlječenja ili usporavanja bolesti.

Posebno je značajno i naglasiti nove metode tumor-direktne T-stanične terapije. Radi se o CAR T-cell terapiji (*Chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy*) kod koje se u prvom stupnju krv pumpa izvan tjelesne cirkulacije i šalje u stroj koji izdvaja T-stanice. Nastavlja se liječenje kemoterapijom, a T-stanice se u laboratoriju reprogramiraju, umnožavaju i vraćaju natrag u bolesnikovu cirkulaciju. Ovom metodom postignute su gotovo 90% kompletne remisije u visoko rizičnih refraktornih Ph+ akutnih limfatičnih leukemija. Za sada se još uvijek radi o klinički ispitivanjima no s vrlo vjerojatnom kliničkom primjenom.

Crijevne bakterije se više ne shvaćaju kao nužno zlo već kao zasebni oblici života koji živeći u našim crijevima utječu ne samo na razvoj bolesti, regulaciju imunološkog odgovora

nego i na uspješnost liječenja u onkologiji i šire. Time postaje sve više uvaženo stajalište da je rak bolest cijelog tijela ali i onog što ide uz naš organizam bez obzira kako to nazivali.

U budućnosti se očekuje daljnji razvoj imunološke terapije, procjene odgovora na liječenje mjerenjem cirkulirajuće tumorske DNA te daljnjim razvojem nanomedicine u detekciji i liječenju kod onkoloških i hematoloških bolesti.

Literatura:

1. Masters GA et al. *Clinical Cancer Advances 2015: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology*. Published online before print January 20, 2015
2. Tomasetti C, Vogelstein B. *Variations in Cancer Risk Among Tissues can be Explained by the Number of Stem Cell Divisions*. Science. 2015 Jan 2, 347(6217): 78-81
3. Fuchs CV et al. *Ramucirumab Monotherapy for Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (REGARD): An International, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial*. Lancet. 2014 Jan 4, 383(9911): 31-9.

Adresa za dopisivanje:

dr. sc. **Dragan Trivanović**, dr. med., specijalist internist, uži specijalist internističke onkologije, pročelnik službe za internu medicinu

Opća Bolnica Pula, Negrijeva 6, Pula

tel: 052/376-210

e-mail: dtrivanovic@obpula.hr