

Chemioterapia, leczenie hormonalne oraz zastosowanie tzw. terapii celowanych odgrywają istotną rolę w leczeniu chorych na zaawansowanego raka sutka. Obecnie znana jest coraz większa liczba skutecznych leków, stosowanych zarówno samodzielnie, jak i w terapii skojarzonej. Celem pracy jest ocena ich skuteczności klinicznej, objawów ubocznych oraz zasady stosowania leczenia skojarzonego. Badania przeprowadzone w ostatnich latach pozwoliły ustalić rolę nowych leków w praktyce klinicznej, zmodyfikować znane uprzednio leki w celu zmniejszenia ich toksyczności, jak również zwiększyć rolę preparatów stosowanych doustnie. Skojarzenie chemioterapii z modyfikatorami odpowiedzi biologicznej może przyczynić się do poprawy rokowania u kobiet chorych na zaawansowanego raka sutka, a zwłaszcza wpłynąć na poprawę przeżyć odległych.

Do najbardziej obiecującej grupy nowych cytostatyków należą leki blokujące wrzeciono mitotyczne, takie jak taksany i alkaloidy vinca (winorelbina). Doustne pochodne 5-fluorouracylu pozwalają zachować korzystne właściwości farmakokinetyczne ciągłych wlewów dożylnych bez konieczności dożylnego podawania leków. Nowo opracowane sposoby dostarczania leków w postaci liposomalnej zapewniają maksymalną biodostępność cytostatyków przy ich minimalnej toksyczności. W rozwoju nowych metod leczenia duże zainteresowanie budzą badania związane z przenoszeniem sygnałów wewnątrz komórki, zwłaszcza związane z aktywacją receptora HER2. Inne ważne badania kliniczne dotyczą procesu farnetylacji białek, czynników wpływających na angiogenezę oraz identyfikację specyficznych zaburzeń genetycznych, które będą wykorzystane jako cele nowych terapii przeciwnowotworowych.

Słowa kluczowe: rak sutka, nowe leki.

Nowe farmakologiczne możliwości leczenia raka piersi

New drugs in breast cancer treatment

Marek Pawlicki, Janusz Rolski

Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Krakowie

Leczenie systemowe, na które składa się chemioterapia, hormonoterapia oraz modyfikatory odpowiedzi biologicznej jest stosowane w różnych okresach choroby u 70 proc. chorych na raka sutka. U pacjentów z wczesnym rakiem sutka leczenie systemowe stosowane jest jako leczenie uzupełniające. U chorych z chorobą miejscowo zaawansowaną używane jest jako leczenie przedoperacyjne, umożliwiające wykonanie zabiegu operacyjnego w przypadku rozszew lub nieoperacyjnej wznowy miejscowej nowotworu, jako leczenie paliatywne umożliwia złagodzenie objawów choroby nowotworowej, takich jak dolegliwości bólowe, duszność czy depresja. U chorych, u których występuje remisja nowotworu leczenie to może wydłużyć przeżycie.

Z powodu niezadowalających wyników leczenia w ostatnich latach prowadzi się intensywne poszukiwania nowych leków. Z jednej strony stara się uzyskać leki o większej skuteczności, z drugiej o obniżonej toksyczności leczenia.

Z leków wprowadzonych do leczenia w ostatnim czasie na uwagę zasługują taksany (paklitaksel – Taxol, i docetaksel – Taxoter) [1, 2]. Zapobiegają one podziałom komórkowym poprzez zaburzenie funkcji wrzeciona mitotycznego. Obok antracyklin należą do najbardziej sku-

tecznych leków w chemioterapii raka sutka, dając 30–60 proc. remisji w monochemioterapii oraz nawet do 90 proc. w przypadku chemioterapii wielolekowej. Leki te wstępnie wykazały również skuteczność w leczeniu uzupełniającym, zmniejszając prawdopodobieństwo nawrotu choroby po leczeniu operacyjnym, jakkolwiek prowadzone w tym kierunku badania są jeszcze w toku. Taksany podawane w typowych, 3-tygodniowych odstępach i z większą częstotliwością powodują wystąpienie typowych objawów ubocznych, takich jak uszkodzenie szpiku kostnego, utrata włosów, uszkodzenie nerwów obwodowych, zatrzymanie w organizmie płynów czy reakcje uczuleniowe oraz bóle kostno-stawowe. W ostatnim czasie leki te podawane są w krótszych, bo tygodniowych odstępach, w odpowiednio niższej dawce. Ten sposób podawania leku skuteczny jest nawet u pacjentów wcześniej leczonych klasyczną frakcjonacją (co 3 tyg.), a powoduje mniejsze działanie uboczne na szpik kostny, najczęstsze powikłanie występujące w trakcie stosowania tych leków [3].

Jednym z podstawowych leków stosowanych w chemioterapii raka sutka jest doksorubicyna (Adriamycyna). Czynnikiem ograniczającym jej zastosowanie jest kardiotoxiczność, występująca po przekroczeniu dawki kumulacyjnej

Cytotoxic chemotherapy, endocrine treatment and targeted therapies are important for the treatment of women with advanced breast cancer. A variety of agents are effective, alone or in combination. The clinical activity and side effects of many agents, as well as principles of using systemic treatment are reviewed. Recent advances in the systemic treatment of breast cancer include important studies on the role of new cytotoxic agents, modification of available agents to reduce side effects and the availability of oral chemotherapeutics. The combination of chemotherapy with novel biological agents may improve outcomes for women with breast cancer. The growing availability of such biological therapies given in combination with chemotherapy may mean better survival in the future for women with advanced breast cancer.

The most promising new group of cytotoxic chemotherapeutic agents are drugs that poison the mitotic spindle, such as taxanes and vinca alkaloids (vinorelbine). Oral administration of 5-Fu therapy affords the favourable pharmacokinetic feature of continuous intravenous infusion, without the requirement of paraenteral infusion. Novel liposomal delivery systems allow maximum bioavailability with minimal toxicity. Evaluation of intracellular signaling pathways initiated by HER2 activation is of major interest in the development of novel therapeutics. Other important areas under clinical development are farnesylation of various proteins, antiangiogenesis agents and identification of specific genetic anomalies as targets for intervention.

Key words: breast cancer, new drugs.

450–500 mg/m². Możliwości ograniczenia tego objawu ubocznego są dwojakie. Z jednej strony można zastosować kardioprotektory, czyli leki mające chronić mięsień sercowy przed toksycznym działaniem leku. Należy do nich deksrazoksan (Cardioxan, Zinecard). Jego podanie pozwala na dłuższe stosowanie leku i zmniejsza prawdopodobieństwo występowania kardiomiopatii przerostowej, prowadzącej do wystąpienia niewydolności krążenia, powodującej śmierć większości zapadających na nią pacjentów [4]. Innym podejściem jest próba zastosowania mniej kardiotoxycznych pochodnych. Należy do niej epirubicyna, pochodna doksorubicyny, której skuteczność w chemioterapii raka sutka jest taka sama, jak doksorubicyny lecz dawka kumulacyjna wynosi 800–1 250 mg/m². Mniej kardiotoxyczne, jakkolwiek mniej skuteczne są pochodne antracenedionu, jak mitoksantron. Kolejnymi lekami z tej grupy są pochodne antrapirazolowe, jak loksotsantron, który pozwala uzyskać 63 proc. remisji przy stosunkowo niewielkiej kardiotoxyczności. Również możliwość zmniejszenia kardiotoxyczności stwarzają liposomalne postaci doksorubicyny (Doxil, Evacet). Polegają one na opłaszczeniu cząstek doksorubicyny przez drobne pęcherzyki liposomalne, co zmienia dystrybucję oraz toksyczność leku. Jest on z jednej strony w większych ilościach wychwytywany przez guz, a z drugiej jest mniej toksyczny dla szpiku kostnego, mięśnia sercowego oraz w mniejszym stopniu powoduje utratę włosów [5].

Inną grupą nowych leków są doustne pochodne fluorouracylu, preparatu od wielu lat stosowanego dożylnie w chemioterapii raka sutka. Aby leki te były skuteczne przy doustnej drodze podawania, wygodnej dla pacjenta, trzeba było zsyntetyzować preparaty o dostatecznej absorpcji z przewodu

pokarmowego oraz odporne na enzymy znajdujące się w przewodzie pokarmowym i wątrobie, które powodują ich rozkład. Do tej grupy leków należy kapecytabina (Xeloda). Charakteryzuje się wysoką skutecznością, ograniczoną toksycznością i brakiem oporności krzyżowej w stosunku do wielu innych cytostatyków. Jest doustnie podawanym prolekiem dla 5-fluorouracylu. Ulega przekształceniu do postaci czynnej przy udziale fosforylasy tymidynowej, enzymu występującego w tkance nowotworowej w stężeniu wyższym niż w tkance prawidłowej. Dzięki temu w tkance nowotworowej można uzyskać wyższe stężenie leku niż w tkankach zdrowych, co zapewnia większą skuteczność i mniejsze objawy uboczne. Innym lekiem z tej grupy jest tegafur. Jest on również prolekiem 5-fluorouracylu, aktywowanym do postaci czynnej w tkankach obwodowych.

Cytostatykiem ostatnio szeroko wprowadzonym do chemioterapii raka sutka jest winorelbina (Navelbina). Jest ona półsyntetyczną pochodną alkaloidów vinca, takich jak stosowana wcześniej winkrystyna czy winblastyna. Jest inhibitorem mikrotubuli, hamującym podziały komórkowe. Jest mniej neurotoksyczna niż pozostałe leki z tej grupy [7]. U chorych uprzednio nieleczonych pozwala uzyskać 35–45 proc. remisji. Jest też szeroko stosowana w chemioterapii wielolekowej. Obecnie prowadzone są badania fazy II, oceniające skuteczność doustnej formy leku u chorych na raka sutka.

Gemcytabina (Gemzar), antymetabolit pirymidynowy, jest również lekiem aktywnym w raku sutka [8]. Pozwala uzyskać 14–46 proc. remisji przy niewielkiej toksyczności leczenia, dlatego może być stosowana u chorych leczonych już uprzednio chemioterapią. Jest również obecnie badana w polichemioterapii.

Kolejną możliwość leczenia systemowego raka sutka stwarza doustna postać pochodnej epidofilotoksyny, etopozyd (Vepesid). Bardziej skuteczny niż postać dożylna okazał się lek podawany przewlekle w postaci doustnej. W zależności od rzutu leczenia daje 10–35 proc. remisji [9].

Pewną rolę w chemioterapii raka sutka odgrywają również pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna oraz oksaliplatyna), zwłaszcza w skojarzeniu z taksanami oraz inhibitorem receptora naskórkowego czynnika wzrostu – trastuzumabem (Herceptyna).

W ostatnim czasie do użycia weszło wiele nowych leków, stosowanych w leczeniu hormonalnym raka sutka. Wyniki badań doświadczalnych, jak i dane kliniczne wskazują, że u części chorych rak sutka jest chorobą, której rozwój zależy od stymulacji hormonalnej. Wiąże się to z faktem, iż na gruczoł sutkowy oddziałuje wiele hormonów, z których najważniejsze to estrogeny, progestageny, androgeny, glukokortykosteroidy, prolaktyna oraz hormon wzrostu.

Od przełomu lat 50. i 60. datuje się burzliwy rozwój leków działających na układ hormonalny. Najwyższy odsetek remisji (75–80 proc.) uzyskać można u pacjentek z dodatnim receptorem estrogenowym oraz progestagenowym. Metody leczenia hormonalnego podzielić można na ablatywną (chirurgiczne usunięcie jajników, nadnerczy lub przysadki) i addytywną, związane z podawaniem leków. Leki te należą do kilku grup.

Najczęściej stosowane są leki blokujące receptory estrogenowe. Najszerzej z tej grupy leków, zarówno w leczeniu paliatywnym, jak i uzupełniającym, stosowany jest tamoksyfen. Ostatnio pojawiły się

nowe leki z tej grupy, takie jak toremifen, droloksyfen lub idoksyfen. W stosunku do tamoksyfenu nie wykazują one większej skuteczności, powodując jedynie mniej objawów niepożądanych [10]. Tzw. czyste antyestrogeny, dzięki innemu mechanizmowi działania powodują 37 proc. remisji u chorych opornych na tamoksyfen [11]. Celowane antyestrogeny, takie jak raloksyfen wywierają pewien efekt estrogenowy na układ krążenia i kości (zapobiegają chorobom układu krążenia i osteoporozie) natomiast efekt antyestrogenowy na sutek i macicę. W raku sutka pozostaje on w fazie badań klinicznych.

Kolejną grupą leków stosowanych szeroko w hormonoterapii raka sutka są blokery aromatazy [12]. U kobiet po menopauzie estrogeny produkowane są na drodze konwersji z androgenów. Proces ten odbywa się w tkance tłuszczowej, mięśniach, wątrobie oraz tkance nowotworowej. Stosowane obecnie blokery III generacji (anastrozol, letrozol) hamują proces aromatyzacji w 99 proc. W ostatnio przeprowadzonych badaniach randomizowanych leki te okazały się bardziej skuteczne niż tamoksyfen w hormonoterapii pierwszego rzutu u kobiet w wieku pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem sutka, zwłaszcza w aspekcie długości czasu do wystąpienia progresji nowotworu. W świetle przeprowadzonych ostatnio badań leki te wydają się być również bardziej skuteczne niż tamoksyfen w leczeniu uzupełniającym po zabiegu operacyjnym.

Trzecią grupę leków stanowią agonści LHRH (buserelina, goserelina, leuprolid i dekapeptyl). Powodują one farmakologiczną kastrację, czyli wyłączenie funkcji hormonalnej jajników. Zastępują więc chirurgiczne usunięcie jajników, a co istotne, po zakończeniu leczenia funkcja hormonalna tego

narządu wraca do normy. Stosowane u kobiet przed menopauzą dają 44 proc. remisji u chorych z rozsiewem procesu nowotworowego [13]. W grupie chorych przedmenopauzalnych są również skuteczne jako leczenie uzupełniające.

Leki z grupy progestagenów, takie jak medroksyprogesteron oraz octan megestrolu poza spowodowaniem remisji procesu nowotworowego mogą być stosowane jako anaboliki u pacjentów wyniszczonych, powodując wzrost apetytu i przyrost wagi ciała [14].

Ostatnią grupą leków hormonalnych są antyprogestageny. Najbardziej znanym lekiem z tej grupy jest mifepriston (RU 486), stosowany głównie jako kolejny rzut u chorych uprzednio leczonych już hormonalnie [15].

Poza leczeniem paliatywnym i uzupełniającym leki hormonalne badane są w chemoprewencji, czyli zapobieganiu wystąpienia raka sutka u chorych z wysokimi czynnikami ryzyka zachorowania na ten typ nowotworu.

Do lat 80. poprzedniego stulecia przyczyny powstawania nowotworów złośliwych były nieznane. Nie rozumiano przyczyn niekontrolowanego podziału ani rozprzestrzeniania się w organizmie komórek nowotworowych. Dlatego też leki przeciwnowotworowe były w większości przypadków wykrywane przypadkowo, poprzez testowanie setek tysięcy różnych substancji na hodowlach komórek nowotworowych, by sprawdzić czy hamują one ich podziały. W wyniku tych badań wykryto kilkadziesiąt leków, które zastosowano do leczenia nowotworów w praktyce klinicznej. Większość z nich nie działa wybiórczo na komórki nowotworowe – uszkodzają one także zdrowe tkanki ustroju, powodując liczne i groźne objawy uboczne, jak uszkodzenie szpiku kostnego,

nabłonka przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, mięśnia sercowego czy też utratę włosów. W wielu przypadkach zniechęca to chorych do kontynuacji leczenia.

W ostatnich latach, dzięki postępom biologii molekularnej zaczęto poznawać przyczyny powstawania nowotworów złośliwych. Wiele z nich to mutacje w kluczowych klasach genów, które decydują o podziale lub wzroście komórki. Mutacje zmieniają ilość wyprodukowanych białek kodowanych przez te geny lub zaburzają ich działanie, przez co zakłócają procesy kontrolujące podziały komórkowe [16–18].

Wiedza o zmutowanych genach umożliwia farmakologom projektowanie nowych, specyficznie działających leków, które pozwolą kontrolować raka na poziomie molekularnym. Mutacje te zachodzą w trzech klasach genów. Pierwsze z nich to onkogeny – zmutowane wersje genów sterujących procesem wzrostu komórki. Czasami białko będące produktem zmutowanego genu różni się od normalnego tylko jednym aminokwasem, jednak ta niewielka, wydawałoby się, zmiana może wpłynąć istotnie na funkcje białka. Najczęściej spotykana mutacja tego typu zachodzi w genie *ras*, biorącym udział w przekazywaniu sygnału nakazującym komórce podział. Przy braku sygnału z zewnątrz białko to powinno przestać pełnić swoje funkcje, jednak w zmutowanej wersji ciągle każe się jej dzielić. Białko to produkowane jest w postaci nieczynnej. By stać się aktywnym musi przejść szereg modyfikacji biochemicznych, z których pierwszą jest farnezyłacja, katalizowana przez specyficzny enzym – transferazę farnezyli. Wyprodukowano już kilka inhibitorów tego enzymu, odwracających transformację nowotworową wywołaną przez zmutowany gen *ras*. Związki te nie działają na komórki prawidłowe,

dlatego nie powodują skutków toksycznych w zdrowych tkankach.

Z kolei kinazy białkowe kodowane przez enzymy należące również do grupy onkogenów, są białkami biorącymi udział w regulacji wielu istotnych procesów komórkowych, jak przesyłanie sygnału między błoną komórkową a jądrem, regulacji procesów wzrostu i podziału komórki oraz kontrolujące różne procesy metaboliczne. Do grupy kinaz białkowych należy receptor dla nabłonkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor* – EGF). Obecnie prowadzone są badania oceniające skuteczność inhibitorów tych receptorów. Z pewnością najbardziej znanym jest trastuzumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw receptorowi HER2 (przeciwciało anty-HER2).

Trastuzumab (Herceptin) jest nowatorskim lekiem przeciwnowotworowym, działającym wybiórczo na komórki raka piersi wykazujące nadekspresję receptora HER2 (receptora dla ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu 2). Działa poprzez przyłączenie się do receptora HER2-białka obecnego na powierzchni komórek niektórych rodzajów raka piersi, odpowiedzialnego za jego gwałtowny wzrost. Prowadzi to do zablokowania receptora, a tym samym do zahamowania wzrostu guza. Ponadto lek ten wpływa również stymulująco na układ odpornościowy chorego (mechanizmy odporności komórkowej zależnej od przeciwciał – ADCC).

Trastuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym, uzyskanym metodami inżynierii genetycznej, skierowanym wybiórczo przeciwko komórkom raka piersi z nadekspresją receptora HER2.

Występowanie nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka piersi jest negatywnym czynnikiem prognostycznym, zwiastującym bardziej agresywny przebieg cho-

roby. W związku z tak gwałtownym przebiegiem nowotworu z nadekspresją HER2, pacjentki te mają gorsze rokowanie i nawet o połowę krótsze okresy przeżycia całkowitego, w porównaniu do pacjentek, u których nie stwierdza się nadekspresji HER2 w komórkach guza [20].

Dotychczasowe doniesienia naukowe potwierdzają, iż receptor HER2 jest również czynnikiem predykcyjnym. Znajomość stanu ekspresji receptora HER2 umożliwia klinicytom właściwe podjęcie decyzji, dotyczącej wyboru właściwego schematu chemioterapii uzupełniającej. Wyniki najnowszych badań sugerują, iż chore z guzem wykazującym nadekspresję HER2 odnoszą większe korzyści kliniczne, jeżeli w schematach leczenia uzupełniającego zawarte były antracykliny. Nie ma dotychczas jednoznacznych danych odnośnie korzyści ze stosowania schematu CMF w leczeniu uzupełniającym w tej grupie chorych. Prawdopodobnie większe korzyści z jego zastosowania odnoszą chore HER2-ujemne, aniżeli te, których guz wykazuje nadekspresję HER2. Również w przypadku zastosowania leczenia hormonalnego w tej grupie chorych obserwuje się mniejsze korzyści kliniczne niż w grupie chorych HER2-negatywnych. Dlatego też najnowsze zalecenia postępowania sugerują wykorzystanie wiedzy dotyczącej stanu ekspresji receptora HER2 celem wyboru najbardziej korzystnego dla chorych schematu, a jeśli nie ma innych przeciwwskazań, zastosowanie antracyklin w leczeniu uzupełniającym w grupie chorych HER2-dodatnich.

Trastuzumab jest przeznaczony dla ściśle określonej grupy chorych, tzn. tylko dla chorych z rozsiałym rakiem piersi, którego komórki wykazują silnie wyrażoną nadekspresję receptora HER2 (wynik określany jako 3+ w badaniu immunohistochemicznym – IHC oraz

wynik dodatni badania FISH – tzw. chore HER2-dodatnie). Wyniki nadekspresji HER2 oceniane na 3+ dotyczą ok. 12–15 proc. pacjentek z rakiem piersi. Dla chorych z nadekspresją HER2 określoną w badaniu IHC jako (+2) zaleca się powtórne przeprowadzenie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* FISH. Z tej grupy tylko chore z dodatnim wynikiem FISH(+) mogą być kwalifikowane do leczenia trastuzumabem.

Najkorzystniejszym, z punktu widzenia efektu klinicznego, jest podawanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią i zastosowanie tego schematu w pierwszym rzucie leczenia rozlanego raka piersi. Udowodniono również korzyści kliniczne przy zastosowaniu trastuzumabu w monoterapii, zarówno w pierwszym, jak i w kolejnych rzutach leczenia choroby rozlanej [21, 22].

Skojarzenie trastuzumabu z paklitakselem znacząco zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie z 17 do 49 proc. Ponadto skojarzenie trastuzumabu z paklitakselem zwiększa średni czas trwania odpowiedzi o 50 proc., jak również powoduje wydłużenie średnich okresów przeżycia o 40 proc. W leczeniu skojarzonym trastuzumabem z winorelbina uzyskuje się odsetek odpowiedzi na leczenie sięgający 84 proc. (dla chorych leczonych w I rzucie choroby rozlanej), również kojarzenie z docetakselem czy cisplatyną potwierdzone jest dobrymi wynikami. Zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u tych chorych stanowi więc dla nich szansę na uzyskanie lepszych wyników leczenia i powoduje większe korzyści kliniczne.

Skojarzenie trastuzumabu ze standardową chemioterapią (np. paklitakselem) jest zasadniczo dobrze tolerowane. Większość objawów niepożądanych to objawy związane z wlewem leku (gorączka i dresz-

cze) w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Sam trastuzumab pozbawiony jest typowych dla standardowej chemioterapii objawów, takich jak mielosupresja, nudności i wymioty czy łysienie, ze względu na swe wybiórcze działanie. Nie powoduje również nasilenia tych objawów w przypadku leczenia skojarzonego z paklitakselem. Wpływ tego leczenia na całkowity czas przeżycia choroby jest obecnie badany w różnych doświadczeniach klinicznych.

Jedynym istotnym dla trastuzumabu działaniem niepożądanym jest kardiotoksyczność, którą obserwuje się w przypadku zastosowania leczenia skojarzonego z antracyklinami. Dlatego skojarzenie to nie jest obecnie zalecane, z wyjątkiem kontrolowanych badań klinicznych, w których ściśle obserwuje się parametry kardiologiczne. Większość objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego ustępowała po wdrożeniu standardowego leczenia kardiologicznego (włączając w to diuretyki i inhibitory ACE).

Leczenie trastuzumabem prowadzi się w odstępach tygodniowych aż do progresji choroby. Aktualnie prowadzone są wstępne badania kliniczne trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu uzupełniającym po zabiegu operacyjnym.

Drugą grupę genów odpowiedzialnych za rozwój procesu nowotworowego stanowią tzw. geny supresorowe, normalnie hamujące rozwój procesu nowotworowego. Dwa główne białka to pRB (białko retinoblastoma), które zmutowane jest w 40 proc. ludzkich nowotworów, co prowadzi z kolei do ciągłych podziałów komórkowych oraz białko p-53, tzw. strażnik genomu. W prawidłowych warunkach zapobiega ono replikacji uszkodzonego DNA oraz powoduje apoptozę, czyli tzw. programowaną śmierć komórki z nieprawidłowym materiałem genetycznym. Wydaje

się, że gen ten uszkodzony jest w większości nowotworów ludzkich. Najbardziej skuteczną metodą usunięcia wadliwych genów wydaje się być tzw. terapia genowa. Do tego celu używa się osłabionych wirusów, które dostarczają normalne geny do wnętrza komórek nowotworowych. Podejścia z zastosowaniem wektorów wirusowych znajdują się wciąż jeszcze w trakcie badań klinicznych, z powodu konieczności przezwyciężenia wielu przeszkód technicznych. Jedną z nich polega na konieczności zainfekowania wielu komórek guza i na tym, by każdy wprowadzony gen produkował białko w ilości wystarczającej do powstawania podziału komórek nowotworowych. Ludzki układ odpornościowy może zaatakować i unieszkodliwić wirus, zanim ten osiągnie swój cel, dlatego podczas leczenia trzeba kontrolować odpowiedź immunologiczną organizmu. Dlatego też bada się inne sposoby dostarczania prawidłowych genów do komórek nowotworowych. Należą do nich tzw. retrowirusy oraz lipidy, które w odróżnieniu od adenowirusów nie wywołują odpowiedzi immunologicznej. Inna strategia polega na inaktywacji nieprawidłowych białek, produkowanych przez zmutowane geny. Znane już są związki, które w warunkach *in vitro* łączą się ze zmutowanym białkiem p53, przywracając mu normalną funkcję. Prace nad możliwością wykorzystania tej strategii są w toku [23].

Trzecią klasę genów stanowią te, które pomagają w sprawdzaniu i utrzymaniu integralności DNA, często ulegającemu uszkodzeniu w czasie replikacji. W komórkach nowotworowych procesy naprawy DNA często przebiegają nieprawidłowo. Do genów tych należą białka punktów kontrolnych, monitorujące przejście komórki przez cykl komórkowy i zapobiegające rozpoczęciu następnej fazy, jeżeli poprzednia nie zakończyła się poprawnie. Do genów tych należy p53. Jeżeli dojdzie do jej mutacji, uszkodzony DNA jest przepychany przez proces replikacji, co powoduje wzrost częstości mutacji w komórkach potomnych. W celu eliminacji zmutowanych genów można zastosować opisaną wcześniej terapię genową.

Innym nowym podejściem do terapii nowotworów złośliwych jest atak na układ krwionośny guza [24–26]. W początkowym procesie powstawania nowotworu, w tzw. raku przedinwazyjnym, komórki nowotworowe dzielą się i nawarstwiają, coraz bardziej oddalając od naczyń włosowatych. Po pewnym czasie guz przestaje rosnąć, osiągając stan równowagi, w którym liczba komórek proliferujących jest równa liczbie komórek, które obumierają. Stan ten jest wynikiem niedostatku składników odżywczych, tlenu oraz białkowych czynników wzrostu. Po pewnym czasie dochodzi jednak do

wzrostu guza, co spowodowane jest tworzeniem nowych naczyń krwionośnych, odżywiających nowotwór. Czynniki pobudzające proces neowaskularyzacji mogą być zarówno produkowane przez same komórki nowotworowe, jak i przez sąsiadujące z guzem tkanki czy inne komórki, np. makrofagi. Pobudzone do podziału komórki śródbłonna naczyń dodatkowo przyspieszają postęp choroby, uwalniając białka stymulujące proliferację i ruchliwość komórek guza. W raku piersi komórki śródbłonna naczyń włosowatych produkują białko, interleukinę-6, która ułatwia opuszczenie guza przez komórki nowotworowe i przedostanie się ich do krwiobiegu. W ten sposób zapoczątkowany zostaje proces rozsiewu nowotworu. Część z mikroprzerzutów zawiera już komórki angiogenne, rosną więc szybko. Gdy komórek tych brakuje, przerzut może pozostawać w *uśpieniu* przez długie lata, póki nie osiągnie zdolności do rozpoczęcia procesu angiogenezy. Dlatego też część przerzutów objawia się długo po wyleczeniu ogniska pierwotnego. Celem ataku na układ krwionośny guza nie jest fizyczna likwidacja guza, lecz ograniczenie jego rozrostu przez ograniczenie dopływu krwi. Na marginesie, obecnie wielu naukowców uważa, że w najbliższych latach nie będzie możliwe całkowite wyleczenie nowotworów złośliwych, lecz dzięki zastosowaniu nowych terapii molekularnych zahamowanie jego wzrostu i zdolności prze-

Tab. Nowe podejście terapeutyczne w leczeniu nowotworów złośliwych na poziomie molekularnym

Cecha nowotworu	Leki
aktywacja onkogenu prowadząca do nadmiernej aktywności białka Ras lub kinazy	inhibitory transfenazy farnezyli inhibitory kinaz tyrozynowych inhibitory kinaz serynowotreoninowych
utrata genów supresorowych	terapia genowa przywracająca normalną funkcję genów
nieprawidłowe mechanizmy naprawy DNA	terapia genowa przywracająca normalną aktywność enzymatyczną inhibitory punktów kontroli wzmagające podatność na środki uszkadzające DNA
brak starzenia się komórek nowotworowych	inhibitory telomerazy
angiogeneza	TNP-470, suramina, antagoniści integryny
przerzuty	inhibitory proteaz

trwania. Doprowadzi to do pewnego stanu koegzystencji między guzem a jego gospodarzem, a nowotwory przesuną się do kategorii chorób przewlekłych, jak np. cukrzyca.

Poniżej przedstawiono inhibitory angiogenezy, które pozostają obecnie w trakcie badań klinicznych.

Powstawanie przerzutów jest główną przyczyną śmierci pacjentów chorych na nowotwory złośliwe [27]. Do niedawna mechanizm tworzenia się przerzutów pozostawał nieznany. Przeprowadzone ostatnio badania wykazały, że jest to długi, wieloetapowy proces, w którym nie więcej niż 1 na 1 tys. komórek opuszczających guz przeżywa i tworzy nowe ogniska nowotworu, czyli przerzuty. Nowo powstające naczynia w guzie pierwotnym są nieszczelne, dlatego możliwe jest dostanie się do nich komórek nowotworowych. Jest to jedna droga szerzenia się nowotworu. Wskutek zwiększonego ciśnienia hydrostatycznego w guzie mogą one również przenikać do naczyń limfatycznych. Komórki nowotworowe krążące w układzie krwionośnym lub chłonnym osiadają w jakimś miejscu łożyska naczyniowego. Te z nich, które przeżyją (większość ginie wskutek uszkodzeń mechanicznych i działania układu odpornościowego organizmu) rozpoczynają inwazję na ściany naczyń i w końcu opuszczają układ krążenia. Te z nich, które zaczynają się dzielić zapoczątkowują tworzenie się nowej kolonii nowotworu. Jeżeli rozpocznie się proces nowotworowej angiogenezy, powstały w ten sposób przerzut może stać się źródłem krążących komórek nowotworowych, które mogą powodować kolejne przerzuty. W procesie tym komórki nowotworowe muszą wielokrotnie pokonać błonę podstawną naczyń krwionośnych, która nie zawiera żadnych otworów. Proces ten przebiega w trzech etapach. Najpierw komórka nowotworowa przylega do błony podstawnej, następnie wydzielane są enzymy

niszczące ją, a następnie komórka przemieszcza się przez uszkodzoną błonę na zewnątrz. W procesie rozcięcia białek błony podstawowej główną rolę odgrywają enzymy z grupy metaloproteinaz. Obecnie znanych jest kilka różnych metaloproteinaz, z których każda to inny rodzaj białka, np. kolagen – główny składnik podporowy błony podstawnej.

Wszystkie metaloproteinazy produkowane są w postaci nieaktywnych cząstek. Przyjmują one postać aktywną wtedy, gdy zmienia się kształt ich cząsteczek. Obecnie trwają prace nad syntezą leków, które mogłyby blokować aktywność metaloproteinaz, a tym samym powstrzymać proces inwazji i tworzenia przerzutów. Inną możliwość zapobiegania rozsiewowi procesu nowotworowego stworzyło wykrycie tzw. tkankowych inhibitorów metaloproteinaz – TIMP, hamujących aktywność tej grupy enzymów. Cząsteczki te, produkowane w normalnych tkankach, takich jak tkanka kostna lub tkanka chrzęstna, jak również w samych komórkach nowotworowych są białkami supresorowymi procesu powstawania przerzutów. Ponadto mogą one blokować tworzenie nowych naczyń krwionośnych, niezbędnych do odżywiania guza. Stanowią więc atrakcyjny punkt wyjścia do opracowania nowych metod zapobiegania tworzeniu się przerzutów nowotworowych.

Jedną z cech procesu nowotworowego jest brak starzenia się komórek nowotworowych. Zjawisko to związane jest z enzymem zwanym telomerazą, który działa na telomery i potrzebny jest wielu nowotworom ludzkim do przetrwania [28]. Telomery są zakończeniami chromosomów, które zapobiegają ich sklejeniu oraz innym interakcjom zagrażającym ich stabilności. Zagraża to przeżyciu chromosomów, a w efekcie i komórkom, w których się one znajdują. Stan-

dardowe mechanizmy replikacji chromosomów nie potrafią wykonać swej pracy do końca. Gdy enzymy zwane polimerazami DNA kopiuje obie nici DNA każda z nich skrócona jest na jednym końcu. Gdyby komórki nie były w stanie kompensowania tego zjawiska, po pewnym czasie chromosomy uległyby nieodwracalnemu skróceniu. Problem ten rozwiązuje właśnie telomeraza, dodając DNA do chromosomów przed rozpoczęciem replikacji, co powoduje, że nici potomne nie są krótsze od nici rodzicielskich.

Teoretycznie brak telomerazy powinien opóźnić wzrost nowotworów, ponieważ utrata telomerów w ciągle dzielących się komórkach doprowadziłaby do ich śmierci. Telomeraza normalnie produkowana jest przez komórki w rozwijającym się zarodku. Gdy organizm jest już ukształtowany, enzym ten ulega unieczynnieniu w komórkach somatycznych, co powoduje skracanie się telomerów podczas podziałów. Gdy długość telomerów spadnie poniżej pewnej granicy, podział komórek zostaje zatrzymany. Jeżeli jednak mutacje, które prowadzą do powstania procesu nowotworowego blokują powstanie takiego sygnału, komórki dzielą się nadal. Związki zdolne do hamowania telomerazy byłyby więc w stanie spowodować śmierć komórek nowotworowych. Prace nad nimi są w toku, jednak do wyjaśnienia pozostaje kilka wątpliwości. Funkcja telomerów nie jest jeszcze do końca poznana, więc trudno przewidzieć, jakie ewentualne objawy uboczne może spowodować zastosowanie leków hamujących telomerazę. Wykazano również, że część komórek nowotworowych jest w stanie reperować skrócone końce chromosomów bez jej udziału, np. w tzw. procesie rekombinacji DNA. Istnieją jednak nadzieje, że badania tego procesu mogą umożliwić opracowanie nowych metod walki z nowotworami.

PIŚMIENICTWO

1. Rowinsky EK, Donehower RG. *Paclitaxel (Taxol)*. N Engl J Med 1995; 332: 1004-13.
2. Cortes JE, Pazdur R. *Docetaxel*. J Clin Oncol 1995; 13: 2643-55.
3. Alvarez AM, Mickiewicz E, Brosio C, et al. *Reinduction of response with weekly Taxol (T) in advanced breast cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 165.
4. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. *Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin – containing therapy*. J Clin Oncol 1997; 15: 1333-40.
5. Uziely B, Jeffers S, Isacson R, et al. *Liposomal doxorubicin: Antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies*. J Clin Oncol 1995; 13: 1777-85.
6. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. *Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer*. J Clin Oncol 1999; 17: 485-93.
7. Budman DR. *Vinorelbine (Navelbine): A third generation vinca alkaloid*. Cancer Invest 1997; 15: 475-90.
8. Carmichael J, Walling J. *Advanced breast cancer: Investigational role of gemcitabine*. Eur J Cancer 1997; 33: 27-30.
9. Martin M, Lluch A, Casado A, et al. *Clinical activity of chronic oral etoposide in previously treated metastatic breast cancer*. J Clin Oncol 1994; 12: 986-91.
10. Gradishar WJ, Jordan VC. *Clinical potential of new antiestrogens*. J Clin Oncol 1997; 15: 840-52.
11. Nicholson RI, Gee JM, Bryant S, et al. *Pure antiestrogens. The most important advance in the endocrine therapy of breast cancer since 1896*. Ann NY Acad Sci 1996; 784: 325-35.
12. Brodie AMH, Njar VCO. *Aromatase inhibitors and breast cancer*. Semin Oncol 1996; 23 (Suppl. 9): 10-20.
13. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. *Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study*. J Clin Oncol 1998; 994-9.
14. Korubli AB, Hollis DR, Zuckerman G, et al. *Effect of megestrol acetate on quality of life in a dose-response trial in woman with advanced breast cancer*. J Clin Oncol 1993; 11: 2081-39.
15. Romieu G, Mandelonde T, Ulman A, et al. *The antiprogestin RU 486 in advanced breast cancer: preliminary clinical trial*. Bulletin du Cancer 74: 455-9.
16. Bishop M. *Molecular themes in oncogenesis*. Cell 1991; 64, 2: 235-48.
17. Boguski MS, McCormic. *Proteins regulating Ras and its relatives*. Nature 1993; 366: 643-54.
18. Hinds PW, Weinberg RA. *Tumor suppressor genes*. Current Opinion in Genetics and Development 1994; 4: 135-41.
19. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, et al. *Trastuzumab (Herceptin), a humanized anti-HER2 receptor monoclonal antibody inhibits basal and activated HER 2 ectodomain cleavage in breast cancer cell*. Cancer Res 2001; 61: 4744-9.
20. 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.
21. Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. *Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhanced the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts*. Cancer Res 1998; 58: 2825-31.
22. Shepard HM, Levis GD, Sarup JC, et al. *Monoclonal antibody therapy of human cancer: Taking the HER2 protooncogene to the clinic*. J Clin Immunol 1991; 11117-127.
23. Yver A, Dreiling LK, Mohanty S, et al. *Tolerance and safety of RPR/INGN 201, an adenoviral vector containing a p 53 gene, administered intratumorally in 307 patients with advanced cancer enrolled in phase I and II studies worldwide*. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 460a.
24. Folkman J. *What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?* J Natl Cancer Inst 1990; 6: 82-4.
25. Fidler IJ, Ellis LM. *The implication of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis*. Cell 1994; 79: 185-8.
26. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. *Tumor angiogenesis and metastasis. Correlation in invasive breast carcinoma*. Engl J Med 1991; 324: 1-8.
27. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. *Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation*. Cell 1991; 64: 327-36.
28. *Telomers*. Red. Blackburn EH, Greider CW. Cold Spring Harbor Laboratory Press 1995.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. **Marek Pawlicki**
 Klinika Chemioterapii
 Centrum Onkologii
 - Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie
 ul. Garncarska 11
 31-115 Kraków