



Ciljana terapija kod raka pluća

Šta treba da znate



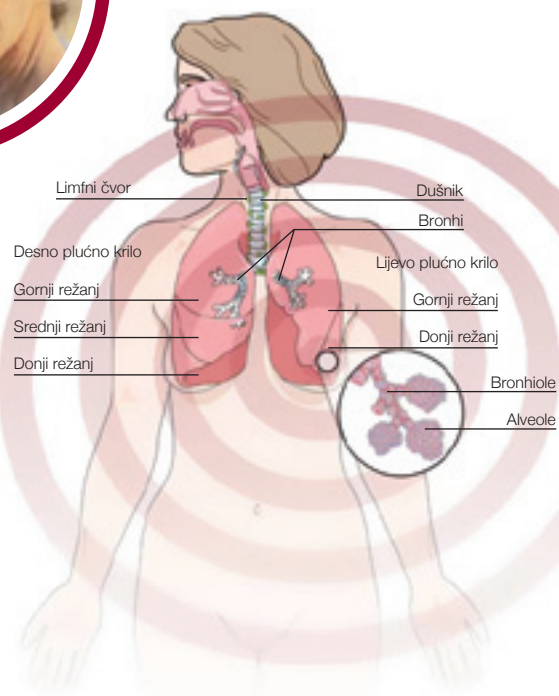
Ciljana terapija kod raka pluća



Sadržaj

1. Uvod
2. Šta je ciljana terapija?
3. Na koji način djeluje ciljana terapija?
4. Zašto treba da koristimo ciljanu terapiju kod raka pluća?
5. Na koji način se koristi ciljana terapija?
6. Riječnik manje poznatih pojmova

„kratki vodič za razumijevanje terapijskih izbora koje imate na raspolaganju“



1. Uvod

Uprkos značajnom napretku koji je tokom proteklih decenija ostvaren u oblasti liječenja malignih oboljenja ona su i dalje drugi vodeći uzrok smrti u većini zapadnih zemalja, pri čemu je rak pluća vodeći uzrok smrti od maligniteta i kod muškaraca i kod žena. On odnosi više života svake godine nego karcinomi debelog crijeva, prostate i dojke zajedno.

Kada je to moguće, važeći pristup u liječenju raka pluća je multimodalnost, koja podrazumijeva različite kombinacije hirurškog zahvata, terapije zračenjem i hemoterapije. Međutim, postoji mnogo pacijenata koji nisu kandidati za lokalno-regionalne terapije, kao što su hirurški zahvat i/ili terapija zračenjem, kod kojih je u trenutku postavljanja dijagnoze neoplastično oboljenje već bilo rašireno izvan grudnog koša, za koje su prikladnija sistemska liječenja.

U oblasti sistemskih liječenja, u cilju poboljšavanja ishoda u liječenju raka pluća i kvaliteta života pacijenata, novi biološki preparati predstavljaju oblast vrhunskih dometa istraživanja i kliničke primjene.

Ciljane terapije su rezultat decenija pre-kliničkih i kliničkih istraživanja posvećenih razumijevanju bioloških razlika između malignih i normalnih ćelija.

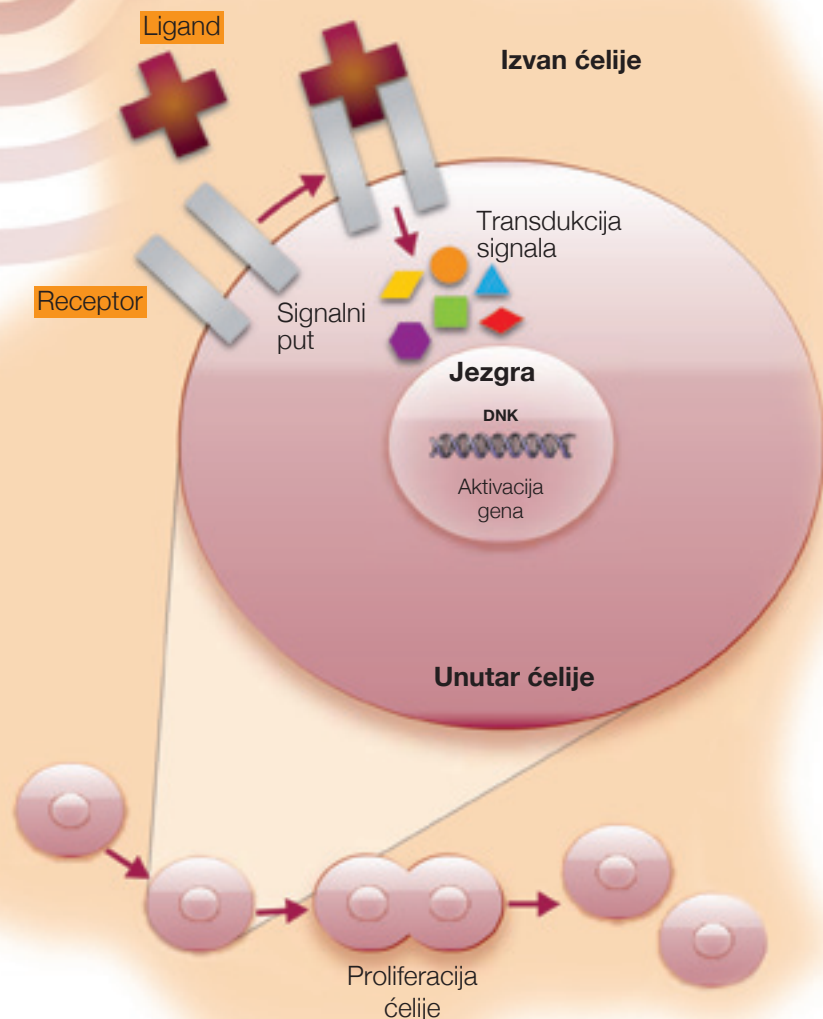
Nada u ostvarivanje boljih rezultata uz pomoć ovih novih terapija se temelji na njihovoj iznimnoj selektivnosti djelovanja.

Ova selektivnost je osnov za izradu specifičnih terapija, koje utječu na maligne, a da pri tome ne oštećuju normalne ćelije, što dovodi do pojave manjeg broja nuspojava u usporedbi sa klasičnim hemoterapijskim preparatima (koji se još nazivaju i citotoksičnim preparatima).

U današnje vrijeme, ljekari su saglasni da ciljane terapije nisu zamjena za tradicionalne terapije. Neophodni su nam dodatni podaci kako bismo razumjeli koja je maligna oboljenja i pacijente najbolje liječiti uz pomoć ciljanih terapija, te kako bismo utvrdili dodatne ciljeve za različite tipove maligniteta.

Informacija u ovoj brošuri ne zamjenjuje mišljenje vašeg onkologa.

proliferacija ćelije



2. Šta je ciljana terapija?

Svaki tip ciljane terapije je povezan sa specifičnim mehanizmom djelovanja, ali svaki od njih utječe na sposobnost ćelija karcinoma da rastu, da se umnožavaju, popravljaju i/ili komuniciraju sa drugim ćelijama. U isto vrijeme učinak na normalne ćelije nije velik, te kao posljedica toga manji je i broj nuspojava za pacijente.

Ciljane terapije djeluju protiv specifičnog molekularnog cilja, kao je može biti **protein**, receptor, **enzim**, ili proces formiranja novih **krvnih sudova** (neoangiogeneza), a koji je neophodan za rast tumora. Neke od ciljanih terapija imaju više od jednog molekularnog cilja.

S obzirom na to da kliničari i istraživači ove molekule nazivaju „molekularnim ciljevima“, i same terapije se nazivaju „molekularno ciljani lijekovi“, „molekularno ciljane terapije“ ili „biološke terapije“.

Ciljane terapije će pružiti ljekarima adekvatniji način da terapiju malignih bolesti izrade „po mjeri“ pacijenta. Istraživanja se kreću u pravcu individualizirane terapije, zasnovane na setu molekularnih ciljeva i/ili genetskoj konstituciji koju ispoljavaju maligne ćelije.

Mit:

Manji broj nuspojava znači lošiji ishod

Činjenica:

Bolji ishod sa manjim brojem nuspojava

Za dodatne informacije u vezi sa sopstvenim slučajem, uvijek se morate obratiti svom onkologu.

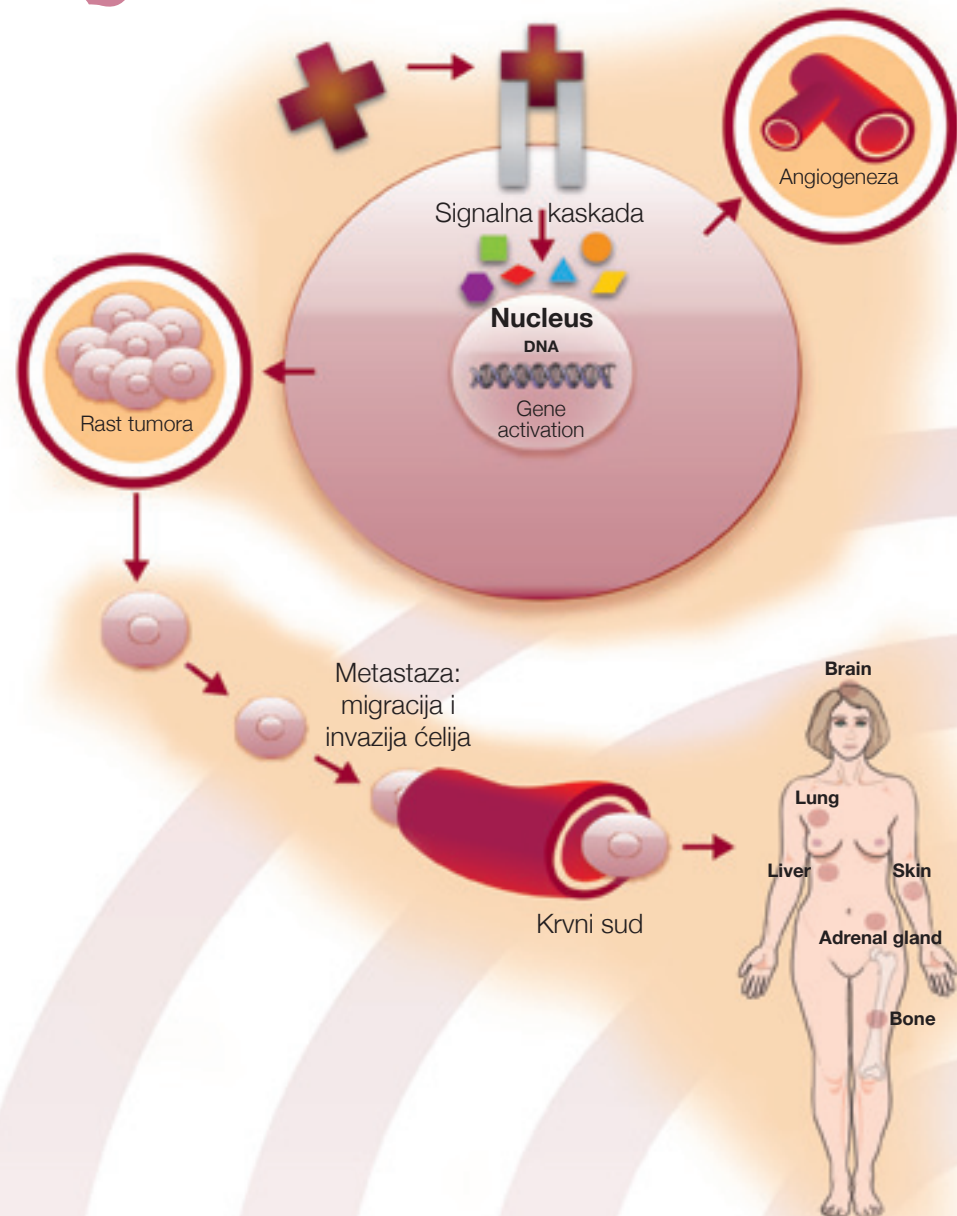
3. Na koji način djeluje ciljana terapija

Ciljane terapije ometaju rast i reprodukciju malignih ćelija na različite načine i na različitim nivoima tokom razvoja, rasta i širenja karcinoma.

Veliki broj ovih terapija je usmjeren na proteine koji su uključeni u proces signaliziranja. Blokiranjem signala koji malignoj ćeliji govori kako da neograničeno raste i dijeli se, ciljane terapije za karcinome mogu zaustaviti njihov rast i diobu.



tumor: rast i metastaze

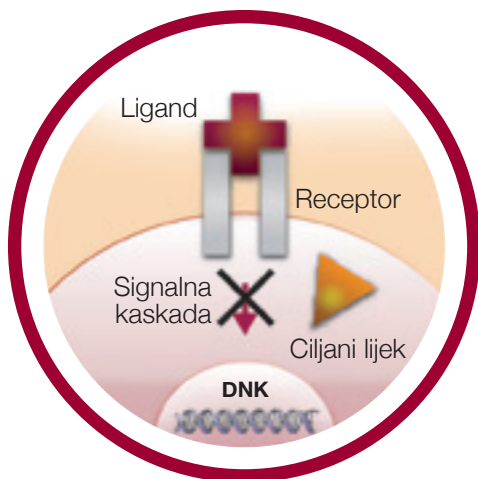




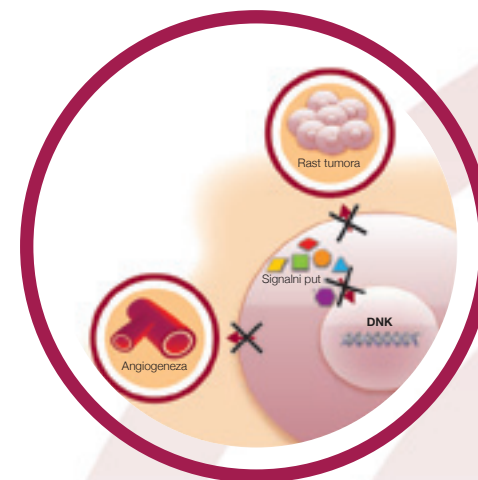
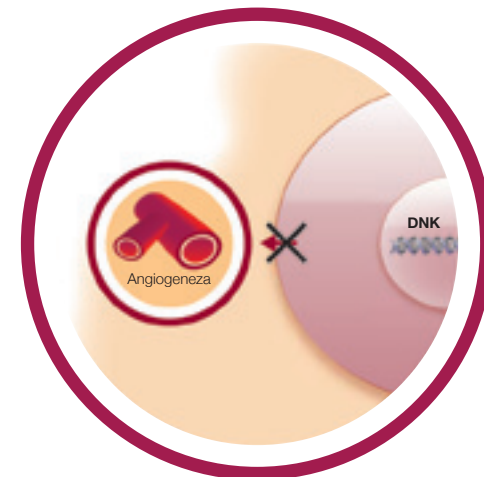
Neke od ciljanih terapija pogađaju **receptore**, koji postoje na površini malignih i normalnih ćelija, ali su kod malignih izraženiji ili aktivniji. Ovi receptori se najčešće aktiviraju vezivanjem specifičnih liganda (koji se još nazivaju i **faktorima rasta**). Nakon aktivacije uz pomoć liganda faktora rasta, kaskada molekularnih događaja u ćeliji dovodi do njene proliferacije. **Monoklonalna antitijela** koja djeluju protiv faktora rasta ili receptora sprečavaju uzajamno vezivanje i u konačnici blokiraju proliferaciju ćelija.



Ostali preparati specifično djeluju na proteinsku **kinazu**, koja može biti povezana sa unutarćelijskim dijelom površinskih receptora ćelije ili citoplazmatskim proteinima („unutar ćelije“). Proteinske kinaze reguliraju aktivnosti enzima i od ključne su važnosti za transdukciju signala. Hiperaktivna kinaza pruža abnormalan, o ligandu neovisan i neregularan podsticaj malignim ćelijama.



Rast raka zahtijeva formiranje novih krvnih sudova, kroz proces poznat kao **neangiogeneza** ili neovaskularizacija. Angiogeneza je potreban i neophodan korak za tranziciju iz malog bezopasnog klastera kanceroznih ćelija, za koji se često kaže da je otprilike veličine metalne kuglice na vrhu punjenja hemijske olovke, u veliki tumor. Ovaj proces je posredovan sekrecijom nekoliko faktora rasta, kao što su vaskularni endotelijalni faktor rasta (engl. vascular endothelial growth factor – VEGF), koju vrše maligne ćelije. Krvni sudovi su od esencijalne važnosti za „hranjenje“ karcinoma i oni mogu poslužiti kao „auto-put“ za širenje ćelija karcinoma kroz cijelo tijelo. Inhibicija formiranja jednog jedinog krvnog suda dovodi do smrti hiljada ćelija karcinoma.



Pojedine ciljane terapije djeluju na različite molekularne ciljeve istovremeno. Mnogobrojni **solidni tumori** su veoma heterogeni u smislu njihovih mehanizama rasta: istovremena inhibicija nekoliko puteva može biti djelotvornija od dejstva na jedan cilj. Ove ciljane terapije primarno djeluju tako da „isključe“ signalni put, a potom oduzimaju sposobnost ćelijama tumora da prežive. Proliferacija ćelija, angiogeneza, metabolizam tumora i drugi važni biološki procesi tumorskih ćelija se mogu blokirati putem molekula, koje inhibiraju „raskrižja“ smještena „nizvodno“ u signalnim putevima malignih ćelija (na primjer mTOR). Ovi ciljevi su unutarćelijska tačka konvergencije za različite signalne puteve koji su često abnormalno aktivirani kod različitih tipova karcinoma.

4. Zašto treba da koristimo ciljane terapije kod raka pluća?

Pojedine ciljane terapije su registrirane za liječenje nemikrocelularnog karcinoma pluća u prvoj liniji ili dodatnim linijama (drugoj ili trećoj) terapije. Ostali preparati se još uvijek ispituju i u današnje vrijeme su dostupni samo kroz odobrena **klinička ispitivanja**.

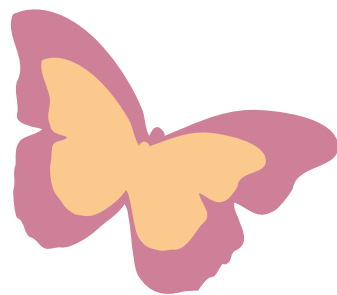
Iako je efikasnost citotoksične hemoterapije dokazana u smislu poboljšanja preživljenja i kvaliteta života pacijenata oboljelih od karcinoma pluća, korist je još uvijek zanemarljiva.

Ciljane terapije obećavaju da značajno poboljšaju preživljenje pacijenata kod onih tumora kod kojih je otkrivena molekularna abnormalnost, koja se kontrolira uz pomoć specifičnih inhibitora.

Uspješni primjeri su već predstavljeni u vidu lijeka *trastuzumab*, koji se koristi kod karcinoma dojke, lijeka *imatinib*, koji se koristi kod gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) i lijeka *erlotinib*, koji se koristi kod pod-grupa pacijenata oboljelih od nemikrocelularnog karcinoma pluća. Kod svih ovih pacijenata su otkrivene specifične molekularne abnormalnosti, koje su, uz pomoć specifičnih ciljanih terapija, uspješno liječene. Kako bi pronašao ove molekularne abnormalnosti, posebno ukoliko pacijent učestvuje u kliničkom ispitivanju, ljekar može tražiti od pacijenta specifičan informirani pristanak za dalja ispitivanja na uzorcima krvi ili tkiva.

Različiti nazivi za istu vrstu lijekova:

Nazivi glavnih klasa ciljanih terapija tipično uključuju riječ „anti-.. ili „inhibitor“, zajedno sa nazivom samog cilja. To znači da lijek blokira taj tačno određeni cilj.



Za dodatne informacije u vezi sa sopstvenim slučajem, uvijek se morate obratiti svom onkologu.



5. Na koji način se koristi ciljana terapija?

Kako bi se ostvarila bolja kontrola malignog oboljenja ciljane terapije se proučavaju u samostalnoj primjeni, kombinaciji sa drugim ciljanim terapijama, te kombinaciji sa drugim terapijama za liječenje karcinoma kao što je hemoterapija.

Većina ovih terapija je dostupna u vidu pilula, te se mogu primjenjivati oralnim putem. Ostali preparati se daju uz pomoć intravenske infuzije. Način davanja ciljane terapije ovisi o vrsti lijeka i njegovom mehanizmu djelovanja.

Uzimanje pilula oralnim putem je ponekad prikladan način primanja terapije za liječe-

nje karcinoma, koji ima manji utjecaj na kvalitet života pacijenta.

Primjena ovih lijekova, koje karakteriziraju selektivnost djelovanja i manji broj nuspojava, je nova oblast za izučavanje u procesu razvoja djelotvornije terapije sa boljim profilom toksičnosti.

Većina ciljanih terapija je još uvijek u fazi pretkliničkog testiranja (istraživanja na životinjama), neke od njih su dostupne kroz klinička ispitivanja (istraživačke studije) u pojedinim kvalificiranim centrima, a neke su odobrene i za kliničku primjenu.



6. Riječnik manje poznatih pojmova

Angiogeneza: formiranje novih krvnih sudova koji su potrebni za rast malignih ćelija

Krvni sudovi: cijevi kroz koje krv cirkulira u tijelu. Krvni sudovi uključuju mrežu arterija, arteriola, kapilara, venula i vena.

Kliničko ispitivanje: vrsta istraživačke studije u kojoj se testira na koji način novi medicinski pristupi funkcioniraju na pacijentima.

Enzim: protein koji ubrzava hemijske reakcije u tijelu.

Faktor rasta: supstanca koju proizvodi tijelo koja funkcionira tako da regulira diobu i preživljavanje ćelije.

Ligand: supstanca koja ima sposobnost da se veže i formira kompleks sa biološkom molekulom (tj. receptorom) kako bi poslužila određenoj biološkoj svrsi.

Monoklono antitijelo: vrsta proteina stvorenog u laboratoriji, koji može da locira supstance i da se veže za supstance u tijelu, uključujući tumorske ćelije.

Protein: molekula sačinjena od aminokiselina, potrebnih za pravilno funkcioniranje tijela.

Receptor: molekula unutar ćelije ili na površini ćelije koja se veže za specifičnu supstancu i izaziva specifično fiziološko dejstvo u ćeliji.

Solidni tumor: abnormalna masa tkiva koja obično ne sadrži ciste ili oblasti sa tekućinom.

Inhibitor tirozin-kinaze: lijek koji ometa ćelijsku komunikaciju i rast i može spriječiti rast tumora.



We Innovate Healthcare

ROCHE d.o.o.- ROCHE Ltd.
Zmaja od Bosne br. 7/II, Sarajevo
Tel. +387 33 568 450
Fax.+387 33 568 495
www.roche.ba