

A DAGANATOK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉ- NEK ÚJ TERÜLETE: A CÉLZOTT MOLEKULÁRIS TERÁPIA

Eckhardt Sándor
az MTA rendes tagja, szaktanácsadó
Országos Onkológiai Intézet
eckhardt@oncol.hu

Csaknem egy évszázad telt el azóta, hogy Paul Ehrlich megálmodta a *magic pill*-t, a varázslatos pirulát, amelynek hatására a rák meggyógyul. Ma már tudjuk, hogy ez a látomás csak részben valósult meg. E folyóirat hasábjain többször leírtuk, hogy amit a daganatok gyógyszeres kezelésével elértünk, mindössze szerény eredmény. Ugyanakkor azt a reményt is kifejeztük, hogy a jövőben a biológia területén előbb-utóbb igazi haladásról számolhatunk be. (Eckhardt, 1986)

Számos kutatási irányzat valóban eredményesnek bizonyult. Közülük talán ki kell emelni, hogy a daganatok sebészi, sugaras és gyógyszeres kezelését „komplex módon” kell végrehajtani, s akkor a kemoterápia szerepe is megnő. Ez a megfigyelés az adjuváns gyógyszeres terápia számára megnyitotta a sikeres alkalmazás útját. Ezzel egyidejűleg a hatékony gyógyszerek száma is jelentősen bővült. Ezek a gyógyszerek egyre inkább fajlagosan pusztították a daganatsejteket és egyre kevésbé a szomatikus sejteket. Toxicitásuk tehát fokozatosan csökkent. Fellendült a mellékhatásokat kivédő gyógyszerek kutatása, előállítás és forgalmazása is. Ennek következtében egyre több daganatos beteg kapott gyógyszeres kezelést, és – bár nem készült ilyen felmérés – nem tévedünk azzal a becsléssel, hogy az előző század végére már a daganatos betegek legalább kéthar-

mada olyan komplex kezelésben részesült, amelyben a daganatellenes gyógyszer adagolása is valamilyen formában szerepelt.

Az igazi fordulatot azonban az elmúlt évek kutatási eredményeire vezethetjük vissza. A molekuláris genetikai robbanásszerű fejlődése, a „kémiai könyvtárak” létesítése, a gyógyszer-szintézis automatizálása és a robottechnika lehetővé tették a daganatellenes hatású vegyületek ugrásszerű megnövekedését. Ez a körülmény természetesen új problémákat is felvetett. Mindenekelőtt az *in vitro* és *in vivo* preklinikai vizsgálatokat kellett közelebb hozni az emberi daganatokhoz. Ezt az igényt elégítette ki egyrészt az, hogy bevezették az emberi daganatos sejtvonalak esetleges gátlásának tömeges vizsgálatát, másrészt az is, hogy a kísérletezés transzgenikus állatokon történt. (Chabner, 1990) Ezzel egyidejűleg a daganatos betegeken végzett klasszikus, farmakokinetikai vizsgálati rendszer (az I. – II. – III fázis) szintén reformra szorult, hiszen az újonnan előállított vegyületek többsége esetleg nem az elsődleges daganat teljes és végleges pusztulását okozta, hanem csak annak tovaterjedését vagy áttételezését gátolta. A késői toxicitás vizsgálata öt éven túl ugyan-csak új, az ún. IV. fázis megszervezését tette szükségessé. (Chu, 2005) A vizsgálatok célja tehát már nemcsak a daganat eltüntetésére irányulhatott, hanem a daganatos betegség

progresz-sziójának korlátozására is, és a vizsgált gyógyszer forgalomba hozatalának követelményévé vált a késői mellékhatások hiánya. Ily módon beköszöntött a célzott molekuláris daganatterápia (targeted molecular therapy) korszaka, mely napjaink egyik legizgalmasabb és egyben legvitatottabb témája. (Eckhardt, 2002) Az alábbiakban ennek klinikai vonatkozásairól számolunk be.

A célzott molekuláris terápia (CMT)

A citotoxikus kezelés a daganatsejt elpusztítását jelenti, és ehhez a folyamathoz a szomatikus sejtek tömeges pusztulása társul. A citosztatikus kezelés a sejtosztás gátlásával jár anélkül, hogy a sejtek végérvényesen elpusztulnának (például emlőrák). A daganat tehát később kiújulhat. A célzott molekuláris terápia a daganatsejten jelen lévő és – a szomatikus sejtekből lehetőleg hiányzó – hibás molekuláris funkciókat fajlagosan bénítja.

A három eltérő típusú gyógyszer között nem éles az átmenet, és a növekvő szelektivitás a toxicitás fokozatos csökkenését eredményezi. Ez a sokkal kevésbé a mellékhatások gyakoriságának mennyiségében, intenzitásában és minőségében nyilvánul meg. A CMT gyógyszereinek vérképzőszervi gátló hatása már elhanyagolható – hányinger, hajhullás stb. ritkán fordul elő. A fellépett bőrjelenségek („akné, *hand-foot*tünet” stb.), hasmenés vagy mozgásszervi panaszok stb. jól kivédhetők. A mondottakból következik, hogy e gyógyszerek – különböző toxicitási profiljuk következtében – akár egyidejűleg,

- Monoklonális ellenanyagok
- Antiangiogenetikus vegyületek
- Receptorgátlók
- Revertánsok
- A jelátvivő folyamatok gátlói
- A DNS replikáció gátlói
- Az apoptózisra hatók
- Különböző organelumokra hatók

1. táblázat • A CMT molekuláinak csoportosítása hatásmód szerint

akár egymás után adagolva citotoxikus szerekkkel is kombinálhatóak. Egyes gyógyszerek esetében ezenfelül kiderült, hogy a kombinációban nemcsak additív, hanem szinergikus hatás is érvényesülhet (bevacizumab, gefitinib stb). (Johnson et al., 2004)

A CMT gyógyszereinek csoportosítása

A CMT gyógyszerei többféle módon csoportosíthatóak. A legegyszerűbb klasszifikáció mindössze a hatásmechanizmus helye alapján különbözteti meg a vegyületeket. E szerint a molekula extracellularisan, extra/intracellularisan (vagyis a sejtárta receptorain keresztül) vagy intercellularisan fejthet ki gátlást. Sokkal több információ gyűjthető össze abból a klasszifikációból, amely részletezi a hatásmechanizmus módját. Ennek legfontosabb összetevőit az *1. táblázatban* tüntettük fel:

Az *1. táblázatban* felsorolt vegyületek hatásmechanizmusát nem szabad egymástól élesen különválasztani. Számos olyan gyógyszer van például, amely monoklonális ellenanyag, és hatását az extracellularis térben, de antiangiogenetikus tényezőként fejt ki. Ennek jó példája a bevacizumab (Avastin), amely humanizált monoklonális ellenanyagként gátolja a VEGF (vascular endothelial growth factor) hatását, és ez által a daganatok áttéteinek keletkezését akadályozza. Másik példája a borteomib, amely ugyan proteosoma-gátló, de mint ilyen, anti-integrin termelésre serkenti a daganatsejtet. Ez pedig egyértelműen antiangiogenetikus hatásként értelmezhető. (Richardson et al., 2003)

A CMT gyógyszerei

Sok százezerre tehető azon molekulák száma, amelyek preklinikai vizsgálatok során daganatgátlást eredményeztek. Közülük csak százaz nagyságrendben került klinikai vizsgálatokra is sor, s ezek az I. – II. fázis vizsgálatánál még alig jutottak tovább. Ezt a körülményt a vizsgálatban részt vevő betegek

viszonylag alacsony száma és a vizsgálatok elvégzéséhez szükséges időtartam hossza – az indokolt elővigyázatossági szabályok betartása érdekében – magyarázza. Így tehát számos olyan vegyületről tudunk, amelyek esetleg a jövő hatásos gyógyszerei lehetnek. Legújabban a preklinikai vizsgálatok gyorsításának érdekében kezdeményezték olyan kémiai reakciók tömeges végzését, amely az adott molekula és a kiválasztott célpont közötti gátlásban nyilvánul meg.

A 2. táblázat a CMT csupán azon gyógyszereit tünteti fel, amelyeket a 2004. év végéig regisztráltak, s így standard klinikai daganatgátló gyógyszereknek tekinthetők. Közülük egyesek hazánkban is végigjárták a regisztráció menetét (trastuzumab, imatinib, rituximab), míg másokat egyedi rendeléssel lehet beszerezni, indokoltság esetén.

A 2. táblázat tanúsága szerint a hemoblasztózisok kezelése terén számos olyan vegyülettel rendelkezünk, amelyek elsősorban a non-Hodgkin-limfomák és a mielóma multiplex gyógyítására használhatók fel, sikerrel. Közük kitérnek a monoklonális ellenanyagok. Egyre több sejtfelszíni antigén ellen lehet állati eredetű vagy humanizált ellenanyagot (kimérát) termelni, s ezek konjugálhatók radioaktív izotópokkal. A célzott molekuláris terápia tehát valószínűleg már a közeljövőben tovább fogja bővíteni az eredményesen kezelhető hemoblasztózisok körét. Forradalmi változásról számolhatunk be a CML kezelésében is, mert az imatinib a betegek háromnegyedének kórlefolysát gyökeresen megjavította. (Molnár et al., 2003) A mielóma multiplex kezelésében pedig a bortezomib és a thalidomid bevezetésével új, terápiás perspektíva nyílt meg.

A szolid tumorok kezelésében a CMT gyógyszereivel szintén sikertült kezdeti eredményeket elérni. A 2. táblázatban összefoglalt számos kutatási irány közül leginkább a receptorgátlók – s ezen belül is a tirozin kináz inhibitorok – használatához fűződik

siker. Az imatinib egy eddig minden terápiára refrakter, halálos kimenetelű, malignus kórképben (GIST) okoz tartós remissziót (Eckhardt, 2003), az erlotinib és a gefitinib pedig egyéb – főleg az EGFR-receptor fajlagos mutációit tartalmazó – eseteiben látszik nagyon ígéretesnek. A monoklonális ellenanyagok közül a trastuzumab futott be az emlőrák kezelésében dicsőséges karriert. A hazai emlőrákos nők kb. 30 %-a Her-2 pozitívnak bizonyul, s ezek a betegek a kezelés hatására tartós remisszióba juthatnak még akkor is, ha más terápiás beavatkozás már hatástalan. A cetuximab és a bevacizumab kombinált kemoterápia során tovább javítják a szolid tumoros betegek élettartamát. A szolid tumorok csoportjában azonban ma még csak ott tartunk, hogy nemcsak a gyógyszereket, de a potenciális célpontokat is kutatjuk. Nem kétséges, hogy ez is hamarosan eredményekhez fog vezetni.

A CMT jövő feladatai

A CMT, vagyis a daganatsejt molekuláris szintű funkcióinak célzott, fajlagos gátlása a klinikai gyógyítás gyakorlatában 1997-ben vette kezdetét. Ekkor történt a trastuzumab gyógyszerkénti „hivatalos” elismerése. Ezzel szinte egyidejűleg indult meg a már régebben ismert, monoklonális ellenanyagok gyógyszerre minősítése (például edrecolomab = Panorex, rituximab = Mabthera stb.). Érthető tehát, hogy tapasztalataink eddig még elégtelenek, sok szempontból vitathatók, és csak fokozatosan gyűlnek össze. E rövid összefoglalás azonban lehetővé teszi, hogy számba vegyük a legfontosabb megoldásra váró problémákat.

Szólunk újra a hatékony molekulák előállításáról. Az ismert, hatékony molekuláris szerkezet származékainak előállítását biztosítva van. A *chemical library*-k rendelkezésre állnak, a robotok segítségével szinte tetszés szerinti számban származtatható az eredetiből új molekula. További kérdés azonban,

hogyan e vegyületek közül melyeket érdemes daganatgátló hatás szempontjából megvizsgálni. Az is kérdés, hogy mely vizsgálati módszer képes megjósolni az esetleges hatást. Feltételezzük, hogy a már említett emberi daganatos sejtvonalak e célból irányt mutathatnak. A transzgenikus állatokon

növő emberi daganatok daganatgátló vizsgálata már közelebb visz a vegyület valós hatékonysághoz, mert az élő szervezet reaktív tényezőivel is számol. A preklinikai vizsgálatok kulcsfontosságú problémája azonban, hogy a vizsgált vegyület képes-e a daganatsejt genetikusan vezérelt, fajlagos

Vegyület	Célpont	Kórkép
Monoklonális ellenanyagok		
<i>Nem konjugáltak</i>		
rituximab (Mabthera, Rituxan)	CD ¹ 20	B-sejtes limfómák
epratuzumab*	CD 22	non-Hodgkin-limfóma
daclizumab (Zenapax)*	CD 25	non-Hodgkin-limfóma
gemtuzumab ozogamycin (Mylotarg)	CD 33	akut myeloid leukémia
alemtuzumab (Campath-I)	CD 52	B-, T-sejtes limfómák
<i>Konjugáltak</i>		
ibritumomab tiuxetan+Y-90	CD 20	B-sejtes limfómák
tositumomab I-131 (Bexxar)	CD 20	B-sejtes limfómák
<i>Szolid tumorok</i>		
cetuximab (Erbitux)	Her-2, (Her-1)?	vastagbél, emlőrák
bevacizumab (Avastin)	VEGF ²	vastagbél-, veserák
trastuzumab (Herceptin)	Her-2	emlőrák
antiangiogenetikuss vegyületek		
Thalidomid	TNF ³ α , vascularis cytokinek	myeloma mpl
marimastat*	VEGF	szolid tumorok
<i>Receptorgátlók</i>		
imatinib (Glivec)	bcr-abl., c-Kit, PDGFRA ⁴	idült myel. leukemia, GIST ⁵
erlotinib (Tarceva)	EGFR ⁶ tyrosin kinase	laphámrákok
gefitinib (Iressa)	EGFR tyrosin kinase	NSCLC ⁷ , laphámrákok
<i>Jelátvivő molekula gátlók</i>		
tipifarnib (Zarnestra)	farnesyltransferase	szolid tumorok
lonafarnib (Sarasar)	farnesyltransferase	szolid tumorok
proteosoma gátlók		
bortezomib (Velcade)	NFkB ⁸	myeloma mpl., limfómák

2. táblázat • A CMT regisztrált gyógyszerei (A* -gal jelölt molekulák regisztrációs folyamat alatt állnak.) ¹ CD = cluster of differentiation; ² VEGF – vascular endothelial growth factor; ³ TNF = tumor necrosis factor; ⁴ PDGFRA – platelet derived growth factor receptor alpha; ⁵ GIST = gastrointestinal stromal tumor; ⁶ EGFR = epidermal growth factor receptor; ⁷ NSCLC = non small cell lung tumor; ⁸ NFkB – nuclear factor kappa B

eltérését – bármilyen formájú mutáció is legyen az – korrigálni vagy megszüntetni. A kibontakozás csak ilyen típusú vizsgálatok kötelező érvényű bevezetésével lehetséges.

A következő kérdéscsoport a klinikofarmakológiai vizsgálatok köréből adódik. Mi legyen a vizsgálat célja: *response* (a daganat megkisebbedése) vagy *survival* (élettartam-meghosszabbodás)? Kikén történjen a vizsgálat? Milyen vizsgálatok előzzék meg a daganatos beteg vizsgálatba való bevételét?

Az első kérdésre a válasz egyértelmű: az ideális daganatgátló szer eltünteti/megkisebbsíti a daganatot, és ez a „remisszió” olyan, hogy az élettartam is meghosszabbodik. Lehetséges azonban, hogy a kezdeti, kedvező válasz nem tart sokáig, a daganat újból növekedni kezd, és az élettartam nem hosszabbodik meg. Végül az is előfordulhat, hogy a daganat nagysága nem változik, de a daganatsejtek aktivitásukat hosszú időre felfüggesztik, és a beteg objektív/szubjektív panaszai megszűnnek. Az élettartam ilyenkor jelentősen megnyúlhat. A daganatos betegségnek ezt a lefolyását gyakran észleljük a CMT gyógyszereinek klinikai vizsgálatokor (Ratain, 2004). Mindenképpen szükséges tehát, hogy a vizsgálat célpontjait (endpoint) revízió alá vegyük, és az élet minőségét, valamint az élet tartamát ugyancsak megcéllozzuk. Az új jelszó: ha nem is tudom ugyan meggyógyítani a daganatos betegséget, legalább a beteg éljen jó életminőségben tovább a daganatával!

Nagy problémát jelent a megfelelő vizsgálati alanyok megválasztása (patient selection). A hagyományos irányelvek szerint – helyes etikai megfontolásból – csakis azokon a betegeken szabad új gyógyszereket vizsgálni, akik minden más terápiás módszerre rezisztensek, általános állapotuk még jó, és beleegyeznek az új terápiába. Ezek azonban rendszerint agyonkezelt betegek, és nem biztos, hogy olyan módon

reagálnak, mint a kezeletlenek. Olyan beteg, aki pedig kezeletlen, de más terápiára nem hozzáférhető vagy azt megtagadja, kevés van. A vizsgálatához szükséges számú beteg toborzása tehát komoly akadályokba ütközik.

Nehézséget jelent az is, hogy a CMT egyes anyagainál főleg az áttétek megelőzése, vagyis a metasztatizáció gátlása várható. Ilyen vegyületek például az antiangiogenetikus molekulák (lásd előbb a megfelelő fejezetet). Ezeket célszerű lenne adjuváns terápiában vizsgálni és alkalmazni. Ez azonban az esetleges mellékhatások ismerete nélkül lehetetlen, a késői esetleges toxicitásról nem is szólva. Ily módon lehet, hogy nem ismerjük fel valamely vizsgált vegyület kedvező daganatgátló hatását.

Állatkísérletek bizonyítják továbbá, hogy a CMT vegyületei – miként említettük – kombinált kemoterápiában additív/szinergetikus daganatgátló hatást váltanak ki. Kérdés, hogy mely vegyületekkel kombináljunk egy kísérleti szert? Együttesen adjuk azokkal, vagy a hagyományos kezelést követően? E kérdésekre a választ mindössze több hónapon át folytatott, randomizált vizsgálat tudná megadni. Sajnos, több vegyület sorsa bukott azon, hogy ilyen típusú vizsgálatokra nem került sor.

Végezetül eljutottunk a legfontosabb kérdéshez. Csak olyan beteget szabad a klinikofarmakológiai vizsgálatba bevinni, akinél előzetes vizsgálattal sikerül bizonyítani a vizsgált szer potenciális hatékonyságát. Ez azt jelenti, hogy a genetikus eltérést ki kell mutatni (az lehet bármilyen mutáció), s annak gátlását a vizsgálandó molekulával kell végrehajtani. Erre olyan bizonyítékaink vannak, mint a trastuzumab hatékonysága a Her-2 receptorral rendelkező betegen, vagy az imatinib gátló hatása a c-kit onkogénnel rendelkezőkön. Tovább finomodik az eljárás akkor, ha analizáljuk a genomikus eltérés további részleteit is. Tudjuk például, hogy a

c-kit onkogén exonjainak analízise megjósolhatja a várható terápiás eredményt, hiszen a 11.exon esetében – szemben a 17.exonnal – kedvező lefolyásra számíthatunk. Ugyanígyen elővizsgálat szükséges a CMT más gyógyszereivel kapcsolatban is (gefitinib, erlotinib stb.). (Bradbury, 2004) A genetikus mintázat megállapítására 2001 óta van már módunk *microarray* segítségével. Itt csak arra utalunk, hogy az egyik bevezető feje-

zetben e módszer jelentőségéről részletesen megemlékeztünk.

Mint látjuk, hosszú és valószínűleg kanyargós az út előttünk. Annyi azonban bizonyos, hogy felfelé vezet.

Kulcsszavak: célzott molekuláris terápia, monoklonális ellenanyagok, antiangiogenetikus anyagok, célzott molekuláris daganatgátlók

IRODALOM

- Bradbury, Jane (2004): EGFR Mutations Predict Lung-cancer Response to Gefitinib. *The Lancet Oncology*. 6, 335–336.
- Chabner, Bruce A. (1990): In the Defense of Cell-line Screening. *Journal of the National Cancer Institute*. 82, 1083–1086.
- Chu, Edward (2005): Drug Development. In: DeVita, Vincent T. – Hellman S. – Rosenberg, S. A. (eds.) *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 7th Edition. Lippincott, Williams, Wilkins, Philadelphia. 307–317.
- Eckhardt Sándor (1986): A kemoterápia helyzete Magyarországon. *Magyar Tudomány*. 7, 536–546.
- Eckhardt Sándor (2002): Recent Progress in the Development of Anticancer Agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2: 419–439
- Eckhardt Sándor – Pápai Zs. – Bodoky Gy. – Horti J. – Tamás K. – Nagy T. – Orosz Zs. – Sági Z. – Gődény M. – Jakab K. – Ésik O. – Trón L. – Besznyák I. (2003): Az imatinib kezelés hatása gastrointestinalis stroma eredetű daganatokban. *Orvosi Hetilap*. 144, 2207–2212.
- Johnson, David Horton – Fehrenbacher, L. – Nowotny W. E. et al. (2004): Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel with Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic NSCLC. *Journal of Clinical Oncology*. 22, 2184–2191.
- Molnár Lenke – Nagy Á. – Dávid M. – Szomor Á. – Méhes G. – Kovács G. – Losonczy H. (2004.): Imatinib kezelési eredmények krónikus myeloid leukaemia késői krónikus fázisában, interferon- α kezelés után. *Orvosi Hetilap*. 145. 17, 901–907.
- Ratain, Mark J. – Eckhardt, S. Gail (2004): Phase II Studies of Modern Drugs Directed Against New Targets: If You Are Fazed, Too, Then Resist RECIST. *Journal of Clinical Oncology*. 22, 4442–4446.
- Richardson, Paul G. – Hideshima, T. – Anderson, K. (2003): Bortezomib (PS-341): A Novel, First-in-class Proteasome Inhibitor for the Treatment of Multiple Myeloma and Other Cancers. *Cancer Control*. 10, 361–369.

