

Νεότερα δεδομένα του καρκίνου - Νέα φάρμακα

Δημοσθένης Σκάρλος

*Παθολόγος-ογκολόγος, αμ. Επικ. Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών,
Διευθυντής β' ογκολογικής κλινικής Νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν*

Η θεραπεία του καρκίνου συνίσταται στη χειρουργική, την ακτινοθεραπεία, την αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία και την ανοσοθεραπεία (πιν. 1). Χρησιμοποιώντας τις παραπάνω θεραπευτικές παρεμβάσεις, περίπου το 50%-60% των ασθενών που προσβάλλονται από καρκίνο μπορεί σήμερα να θεραπευθεί. Η πλειοψηφία, βέβαια, των περιπτώσεων αφορά ασθενείς που βρίσκονται στα αρχικά (τοπικά) στάδια του καρκίνου. Υπάρχει ωστόσο και ένα ποσοστό ασθενών, περίπου 10%-15%, το οποίο αν και πάσχει από προχωρημένο καρκίνο μπορεί να θεραπευθεί οριστικά με

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

- Χειρουργική
- Ακτινοθεραπεία
- Αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία
- Ανοσοθεραπεία
- Βιολογική θεραπεία

Πίνακας 1

**ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ
ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΙΑΣΙΜΟΙ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Λεμφώματα Mn- Hodgkin	Οστεοσάρκωμα
Λέμφωμα Hodgkin	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος (περιορισμένη νόσος)
Λευχαιμίες	
Καρκίνος όρχεως	Καρκίνος ωοθηκών
Εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα	
Σάρκωμα Ewing	

Πίνακας 2

την εφαρμογή της αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας (πιν. 2). Έτσι, σήμερα μπορεί να θεραπευθούν με τη βοήθεια της χημειοθεραπείας ορισμένοι καρκίνοι της παιδικής ηλικίας, ο καρκίνος του όρχεως και ορισμένες αιματολογικές κακοήθειες ακόμη και σε μεταστατικό στάδιο της νόσου. Ωστόσο, η αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία δεν αναμένεται ότι μπορεί να θεραπεύσει όλες τις μορφές και τα στάδια του καρκίνου γιατί παρουσιάζει δύο βασικά μειονεκτήματα (πιν. 3):

α) Στερείται εκλεκτικότητας, δηλαδή σκοτώνει αδιάκριτα τόσο τα κακοήθη όσο και τα μη φυσιολογικά κύτταρα δρώντας στο DNA των κυττάρων, με αποτέλεσμα να προκαλεί τοξικότητα που μερικές φορές είναι πολύ σοβαρή και μπορεί να προκαλέσει ακόμη και θάνατο.

β) Τα κακοήθη κύτταρα διαθέτουν αμυντικούς μηχανισμούς ανάπτυξης ανοχής (αντίστασης) έναντι των αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Έτσι, τα κακοήθη κύτταρα δεν εξολοθρεύονται από τα διαθέσιμα φάρμακα της χημειο-

**ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

1. Μη εκλεκτικότητα και πρόκληση τοξικότητας
2. Ανάπτυξη φαρμακευτικής ανοχής (αντίστασης)
με συνέπεια μη δραστηριότητα

Πίνακας 3

θεραπείας. Αφού λοιπόν δεν αναμένεται η αντινεοπλασματική θεραπεία να επιλύσει καθολικά και οριστικά την ίαση του καρκίνου, χρειάζονται νέα φάρμακα χωρίς τα μειονεκτήματα της χημειοθεραπείας.

Η δημιουργία αυτών των φαρμάκων, που ονομάζονται *βιολογικά* ή *έξυπνα μόρια*, κατέστη εφικτή χάρη στις ραγδαίες εξελίξεις της Βιοτεχνολογίας και της Μοριακής Ογκολογίας. Σήμερα γνωρίζουμε πολλά για την πολυσταδιακή διαδικασία της καρκινογένεσης και επομένως είναι εφικτό να παράγουμε δραστικά φάρμακα που να παρεμβαίνουν στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης του καρκίνου. Η διαδικασία της καρκινογένεσης προκαλείται από τις αλλοιώσεις (μεταλλάξεις) των γονιδίων των φυσιολογικών κυττάρων υπό την επίδραση των διαφόρων καρκινογόνων (φυσικών, χημικών, ιών) (πιν. 4). Σε ορισμένες σπά-

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

1. Ενεργοποίηση ογκογονιδίων
2. Απενεργοποίηση ογκοκαταστατικών γονιδίων

Πίνακας 4

νιες περιπτώσεις μπορεί οι μεταλλάξεις των γονιδίων να μην προκαλούνται από την επίδραση των αναφερόμενων καρκινογόνων αλλά να οφείλονται σε κληρονομικά αίτια. Τα γονίδια που μεταλλάσσονται προκειμένου να αναπτυχθεί ο καρκίνος είναι δύο ειδών: α) τα *ογκογονίδια*, που η παρουσία τους σε φυσιολογική κατάσταση σχετίζεται με ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη ενώ η ενεργοποίησή τους δημιουργεί ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και β) τα *ογκοκαταστατικά* γονίδια, η παρουσία των οποίων σε φυσιολογική κατάσταση συνεπάγεται την ελεγχόμενη αναστολή του πολλαπλασιασμού και της ανάπτυξης των κυττάρων. Αντίθετα, η εξαφάνισή τους οδηγεί σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη των κυττάρων.

Η λεπτομερής πολυσταδιακή διαδικασία της καρκινογένεσης –κατά την οποία το φυσιολογικό κύτταρο μεταμορφώνεται προοδευτικά σε καρκινικό και στην πορεία του γίνεται ολοένα και πιο επιθετικό– μπορεί για λόγους λειτουργικούς να χωρισθεί σε διάφορα στάδια (πιν. 5).

ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

- Πολλαπλασιασμός
- Κυτταρικός κύκλος
- Αθανασία
- Αναδιπλασιασμός DNA
- Αναστολή της απόπτωσης
- Αγγειογένεση
- Διείσδυση – Μετάσταση

Πίνακας 5

Ο πολλαπλασιασμός του κυττάρου επισυμβαίνει όταν ένας αυξητικός παράγοντας (growth factor) συνδεθεί με τον αντίστοιχο υποδοχέα (growth factor receptor) της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Αυτή η σύνδεση συνεπάγεται την ενεργοποίηση μηχανισμών αυτοφωσφορυλίωσης διαφόρων μορίων του κυτταροπλάσματος, που τελικά έτσι μεταβιβάζουν το αρχικό εξωκυττάριο σήμα σε ειδικές θέσεις του DNA στον πυρήνα του κυττάρου προκειμένου να παραχθεί η αντίστοιχη κατάλληλη πρωτεΐνη που θα επιτελέσει τη συγκεκριμένη λειτουργία. Η όλη αυτή διαδικασία ονομάζεται *οδός μεταγωγής του σήματος* (signal transduction pathway). Θεραπευτικά, είναι δυνατόν κανείς να παρέμβει αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό είτε στο επίπεδο του υποδοχέα είτε στο επίπεδο του DNA. Επομένως, μπορεί να ανασταλεί η λειτουργία του υποδοχέα χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον του εξωκυττάρου τμήματος του κυτταροπλασματικού υποδοχέα είτε χρησιμοποιώντας αναστολείς των κινασών για το ενδοκυττάριο τμήμα του. Τέλος, μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντί-νοσημικά (anti-sense) ολιγονουκλεοτίδια (πιν. 6). Χαρακτηριστικό παράδειγμα μονοκλωνικού αντισώματος εναντίον αυξητικού παράγοντα του πολλαπλασιασμού είναι το rastuzumab (**Herceptin**), το οποίο αποδείχθηκε πολύ δραστικό στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού που επηρεάζει το γονίδιο του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα 2 (epidermal growth factor receptor 2 HER-2). Όταν συνδυαστεί το αντίσωμα Herceptin με χημειοθεραπεία, επιτυγχάνο-

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ
ΟΔΟ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ**

1. Μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον του εξωκυττάριου τμήματος του μεμβρανικού υποδοχέα
2. Αναστολείς κινάσης τυροσίνης εναντίον του κυταροπλασματικού τμήματος του υποδοχέα
3. Χρήση αντί-νοηματικών ολιγονουκλεοτιδίων (anti-sense oligonucleotides) στο επίπεδο του DNA

Πίνακας 6

νται πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Όμως η οικογένεια HER έχει 4 υποδοχείς: HER-1, HER-2, HER-3 και HER-4. Όπως δημιουργήθηκε το μονοκλωνικό αντίσωμα Herceptin εναντίον του HER-2, δημιουργήθηκε στη συνέχεια το μονοκλωνικό αντίσωμα C-225 εναντίον του υποδοχέα HER-1. Και αυτό αποδείχθηκε δραστικό σε διάφορες μορφές καρκίνου και ειδικότερα όταν συνδυαζόταν με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, μια άλλη ομάδα βιολογικών φαρμάκων είναι οι αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης. Αντιπροσωπευτικό φάρμακο αυτής της ομάδας είναι το **Gefitinib (Iressa)** που αναστέλλει την κινάση της τυροσίνης του υποδοχέα HER-1, η ύπαρξη του οποίου στα καρκινικά κύτταρα συνδυάζεται με επιθετική συμπεριφορά, αυξημένη τάση για μεταστάσεις και ανάπτυξη φαρμακευτικής αντίστασης. Η χορήγηση του Iressa αναστέλλει όλες αυτές τις δράσεις, με αποτέλεσμα το φάρμακο σε πειράματα να είναι εξαιρετικά δραστικό εναντίον διαφόρων μορφών καρκίνου. Στον άνθρωπο χορηγείται σε δόση ενός δισκίου των 250mg ημερησίως, ενώ στερείται βασικών παρενεργειών και έχει αποδειχθεί δραστικό στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα.

Ένα άλλο εξαιρετικά ενδιαφέρον βιολογικό μόριο είναι η **Imatinib**, που κυκλοφορεί ως **Glivec**. Το Glivec είναι πολλαπλός αναστολέας. Έτσι, αναστέλλει τον υποδοχέα c-kit, τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGF) και το υβριδικό γονίδιο BCR-ABL που είναι υπεύθυνο για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Το BCR-ABL προέρχεται από την αμοιβαία αντι-

μετάθεση των χρωμοσωμάτων 9 και 12 και η δημιουργία του συνεπάγεται μη ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Το Glivec αντικαθιστά το ATP, αναστέλλοντας έτσι τη φωσφορυλίωση και επομένως τον πολλαπλασιασμό. Κατά συνέπεια, υποχωρεί η χρόνια μυελογενής λευχαιμία με τη χορήγηση ενός φαρμάκου από το στόμα, το οποίο έχει λίγες ή καθόλου παρενέργειες. Σήμερα η θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας με Glivec είναι η αποδεκτή καλύτερη αγωγή της νόσου. Όπως προαναφέρθηκε, το Glivec αναστέλλει και τον υποδοχέα c-kit που εκφράζεται στους στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού (gastro-intestinal stromal tumors, GIST) και οι οποίοι, πλην της χειρουργικής θεραπείας, δεν ανταποκρίνονταν σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Η χορήγηση Glivec βοήθησε σημαντικά τους ασθενείς με προχωρημένο GIST. Το ενδιαφέρον επίσης ήταν ότι όλοι σχεδόν οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με Glivec μέσα στις πρώτες 12 εβδομάδες. Αξίζει να αναφερθεί ότι γίνονται μελέτες να χορηγηθεί το Glivec εκτός από τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τους στρωματικούς όγκους σε άλλες κακοήθειες που εκφράζουν το c-kit ή το PPGF, όπως π.χ. το μικροκυτταρικό Ca του πνεύμονα, ο καρκίνος του προστάτη, οι όγκοι του εγκεφάλου, το μελάνωμα και οι όγκοι του όρχεως από αρχέγονα γενετικά κύτταρα.

Η μετάβαση από τη μία φάση του κυτταρικού κύκλου (G1, S, G2, M) στην άλλη, προκειμένου τελικά το κύτταρο να αναδιπλασιασθεί, προϋποθέτει την ύπαρξη κυκλινών και κινασών της κυκλίνης. Είναι προφανές ότι οι αναστολείς της κυκλίνης και οι αναστολείς των κινασών της κυκλίνης είναι αρνητικοί ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου, με αποτέλεσμα το κύτταρο να οδηγείται στην απόπτωση, δηλαδή σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Τέτοια μόρια είναι τα γονίδια P-53, P-21 και άλλα.

Τα κακοήθη κύτταρα είναι αθάνατα, δηλαδή εφόσον τους δοθεί τροφή μπορεί να αναδιπλασιάζονται συνεχώς, αντίθετα με τα φυσιολογικά κύτταρα που αποθνήσκουν μετά την πραγματοποίηση ορισμένου αριθμού μιτώσεων. Η αθανασία οφείλεται στη διατήρηση της ακεραιότητας των τελομεριδίων στα χρωμοσώματα των καρκινικών κυττάρων χάρη στη δραστηριότητα του ενζύμου τελομεράση. Σημειωτέον ότι το ένζυμο αυτό δεν υπάρχει στα φυσιολογικά κύτταρα.

ταρα. Είναι προφανές ότι οι αναστολείς της τελομεράσης εμποδίζουν τα καρκινικά κύτταρα να γίνουν αθάνατα, ιδιότητα απαραίτητη για το κακόηθες δυναμικό τους.

Οι τοποϊσομεράσες είναι κριτικά ένζυμα που χρειάζονται για τον διπλασιασμό του DNA. Οι αναστολείς των τοποϊσομεράσεων I και II μπορεί συνεπώς να δράσουν ως αντινεοπλασματικά φάρμακα. Αντιπροσωπευτικοί αναστολείς της τοποϊσομεράσης I είναι οι καμποθεκίνες (topotecan, irinotecan) και της τοποϊσομεράσης II, οι ανθρακυκλίνες και η ετοποσίδη.

Η απόπτωση είναι ένας προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος που πραγματοποιείται μέσω διαφόρων γονιδίων, μεταξύ των οποίων κριτική θέση κατέχει το P53. Τα κακοήθη κύτταρα διαθέτουν αντί-αποπτωτικούς μηχανισμούς και έτσι μπορεί να επιβιώσουν. Είναι προφανές ότι η ενεργοποίηση του μηχανισμού της απόπτωσης θα είχε ως συνέπεια την άσκηση αντινεοπλασματικής δράσης.

Η νέο-αγγειογένεση είναι μια πολύ σπουδαία διαδικασία για την ανάπτυξη του καρκίνου. Όπως είναι γνωστό, τα διάφορα φυσιολογικά κύτταρα του ανθρώπου παραλαμβάνουν τα θρεπτικά υλικά και το οξυγόνο μέσω των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος. Τα κακοήθη κύτταρα μπορεί να αναπτυχθούν ώπου να φτάσουν μια μάζα διαμέτρου 2-3 εκ., χωρίς να έχουν ανάγκη από δικά τους αγγεία. Όσο όμως αναπτύσσεται ο καρκίνος, τόσο τα κακοήθη κύτταρα χρειάζονται τα δικά τους αγγεία. Η διαδικασία δημιουργίας νέων αγγείων για να τραφεί ο καρκινικός ιστός ονομάζεται νέο-αγγειογένεση. Είναι προφανές ότι οι ουσίες που καταστρέφουν τα αγγεία ή εμποδίζουν τον σχηματισμό νέο-αγγείων μπορεί να δράσουν ως αντινεοπλασματικά φάρμακα. Τέτοιες αγγειογενετικές ουσίες είναι η θαλιδομίδη, η αγγειοστατίνη και αντισώματα εναντίον του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των κακοηθών κυττάρων είναι η ικανότητά τους να διεισδύουν στους παρακείμενους ιστούς (διήθηση, invasion) και μέσω των αγγείων να δίνουν εντοπίσεις σε απομακρυσμένες περιοχές (μεταστάσεις).

Για να πραγματοποιηθεί η διείσδυση και οι μεταστάσεις χρειάζονται ουσίες που θα καταστρέψουν τη θεμέλια ουσία (matrix), διευκολύνοντας έτσι την κυκλοφορία των κακοηθών κυττάρων προς τους παρακείμενους ιστούς καθώς και την είσοδο και έξοδο από τα αγγεία. Ουσίες που αναστέλλουν τις μεταλλοπρωτεάσες, όπως το marimastat, μπορεί να χρησιμεύουν ως αντινεοπλασματικά φάρμακα.