

CIELENÁ LIEČBA V ONKOLÓGII

Jozef Mardiak

Národný onkologický ústav, Bratislava

Mechanizmus účinku cielenej liečby sa líši od účinku tradičnej chemoterapie. Tradičné cytostatiká zasahujú všetky rýchlo deliace sa bunky, nádorové i nenádorové. Cielená liečba, na rozdiel od nich, inhibuje proliferáciu nádorových buniek ovplyvnením špecifických molekúl potrebných pre rast a proliferáciu molekúl. Najčastejšie molekulárne ciele využívané v klinike sú povrchové antigény, vazoendoteliálny rastový faktor, receptor pre epidermoidný rastový faktor a niektoré geneticky presne definované molekulárne abnormality. Cielená liečba, ktorá pozostáva z monoklonálnych protilátok a malých molekúl, zásadne ovplyvnila liečebné výsledky niektorých malignít. Vedľajšie účinky cielenej liečby sú vo všeobecnosti menšie ako vedľajšie účinky tradičných cytostatík, i keď s jej podávaním je spojená závažná toxicita, ako kardiálne zlyhávanie, hypertenzia, trombóza, proteinúria a akneiformný rash. S používaním cielenej liečby sa otvorili i nové otázky o biológii nádorovej choroby a o možnostiach individualizácie protinádorovej liečby.

Kľúčové slová: cieľená liečba, monoklonálne protilátky, malé molekuly.

TARGETED THERAPY IN ONCOLOGY

The mechanisms of action of targeted therapy differ from those of traditional cytotoxic chemotherapy. Traditional chemotherapy targets rapidly dividing cells, including cancer cells as well as certain normal tissues. By contrast, targeted therapy blocks the proliferation of cancer cells by interfering with specific molecules required for tumor development and growth. The molecular pathways most often targeted in the treatment of malignant disease are the cell surface antigens, vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor receptor and some genetically defined abnormalities. Targeted treatment which includes monoclonal antibodies and small molecule inhibitors has markedly changed the outcomes of chronic myeloid leukemia, gastrointestinal stromal tumors, non-Hodgkin's lymphoma, renal cancer, colorectal cancer, and breast cancer. The tolerance of targeted therapy is generally better than that of traditional chemotherapy, however, it is associated with severe side effects such as cardiac dysfunction, hypertension, thrombosis, proteinuria, and acneiform rash. Targeted treatment has also raised a lot of new question about the biology of tumors and the tailoring of cancer treatment to an individual patient.

Key words: targeted therapy, monoclonal antibodies, small molecules.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(2): 64–67

Cielená liečba predstavuje novú generáciu protinádorových liekov. Tradičné cytostatiká inhibujú delenie buniek poškodením bunkových štruktúr alebo ovplyvnením bunkového metabolizmu. Ich efekt je nešpecifický, pôsobia rovnako na delenie zdravých i maligných buniek. Veľkosť efektu tradičných cytostatík na jednotlivé tkanivá závisí od stupňa proliferácie. Tkanivá s vyšším počtom proliferujúcich buniek sú vulnerabilnejšie ako pomaly proliferujúce tkanivá. Neoddeliteľnou súčasťou ich liečebného účinku je preto aj poškodenie rýchlo proliferujúcich zdravých tkanív, čo sa v klinickom obraze prejaví toxicitou (útlm hemopoézy, mukozitída, alopecia). Cielená liečba na rozdiel od tradičných cytostatík blokuje proliferáciu buniek ovplyvnením molekúl, ktoré sú nevyhnutné pre vznik a rast nádoru. Niektoré z nich sa nachádzajú aj v zdravých tkanivách, ale v nádoroch býva zvýšená ich expresia alebo sa vyskytujú v zmutovanej podobe. Molekuly používané ako ciele protinádorovej liečby sa nemusia vyskytovať u všetkých pacientov s rovnakým histologickým typom nádoru. Použitie cielenej liečby je preto pri niektorých diagnózach podmienené dôkazom cieľovej štruktúry v nádorovom tkanive konkrétneho pacienta. Cielenejší zásah do patogenézy nádorovej choroby je spojený s očakávaním vyššieho účinku a znížením toxicity.

Ciele biologickej liečby

Súčasná vedomosť o biológii nádorov ponúkajú dostatočné, ba až príliš veľké množstvo „cieľov“ pre

terapeutický zásah. Identifikovala sa molekulárna podstata mnohých procesov, ktoré zohrávajú úlohu v patogenéze nádorovej choroby, nevieme však presnejšie identifikovať ich hierarchiu. Rozličnú dôležitosť majú jednotlivé procesy nielen pri rôznych typoch nádorov, ale pravdepodobne aj pri rozličných štádiách toho istého nádoru.

Biologické „ciele“, voči ktorým boli pripravené účinné lieky, sú uvedené v tabuľke 1. Monoklonálne protilátky proti povrchovým antigénom CD20, CD33 a CD52, ktoré sú lokalizované na povrchu lymfomových a leukemických buniek, otvorili kapitolu cielenej liečby v onkológii (1). Expresia týchto antigénov je prítomná aj v zdravých lymfocytoch, a preto používanie monoklonálnych protilátok, okrem terapeutického ovplyvnenia malígneho ochorenia, vedie aj k zníženiu celkovej imunity pacienta. Zavedenie protilátok proti povrchovým antigénom do liečby predĺžilo prežívanie pacientov s niektorými typmi hematologických malignít. Klinické skúsenosti potvrdili, že mimoriadny úžitok z cielenej liečby majú predovšetkým pacienti s malignitami, ktoré sú podmienené geneticky presne definovanými molekulárnymi abnormalitami, ako napríklad chronická myelocytárna leukémia (2) (mutácia BCR-ABL) alebo gastrointestinálne strómálne tumory (3) (mutácia onkogénu c-Kit). Inhibícia signálnych ciest podmienených týmito abnormalitami znamenala zásadný zlom v osude pacientov s obomi chorobami. Menej podstatné, i keď nie nevýznamné, výsledky

sa dosiahli inhibíciou angiogenézy a receptoru pre epidermoidný rastový faktor (EGFr) v liečbe solídnych nádorov. Veľmi pravdepodobne v súčasnosti ešte nepoznáme optimálne klinické využitie blokady týchto procesov.

Veľká nádej sa vkladá predovšetkým do inhibície angiogenézy. Angiogenéza je proces nevyhnutný pre rast i metastázovanie každého nádoru (4). Mechanizmus vzniku nádorovej angiogenézy je pravdepodobne rovnaký pri všetkých nádoroch a tak úspešná inhibícia tohto procesu by mohla byť liekom použiteľným pri rôznych typoch nádorovej choroby. Doterajšie klinické skúsenosti potvrdzujú tento predpoklad. Inhibitory angiogenézy sa v súčasnosti uplatňujú v liečbe karcinómu hrubého čreva, konečníka, prsníka, pľúc, obličiek a pečene. Jedným z kľúčových obmedzení účinnosti tradičných cytostatík je sekundárna rezistencia. Sekundárna rezistencia vzniká

Tabuľka 1. Ciele biologickej liečby, ktoré sa využívajú v klinickej praxi

Povrchové antigény: CD20, CD33, CD 52
Signálne cesty geneticky definovaných molekulárnych abnormalít: mutácie onkogénov BCR-ABL, c-KIT, PTEN, KRAS.
Angiogeneza: vaskulárny endoteliálny rastový faktor a jeho signálne cesty
Signálne cesty stimulujúce rast: epidermoidný rastový faktor a jeho receptor
Apoptóza: proteázom S26
Syntéza bielkovín: bielkovina mTOR

pod vplyvom mutácií, ktoré sa objavujú v nádorových bunkách v priebehu ochorenia. Oplyvnením nádorovej choroby zásahom do zdravých buniek by sa malo dať vyhnúť tomuto fenoménu. Inhibícia angiogenézy predstavuje takúto možnosť. Nádorová vaskulatúra vzniká zo zdravých ciev pod vplyvom cytokínov produkovaných nádorom. Inhibícia angiogenézy je teda zásahom do zdravých nenádorových buniek. Doterajšie klinické skúsenosti však nepotvrdzujú naše nádeje, že cieľená liečba vrátane inhibície angiogenézy dokáže obísť fenomén sekundárnej rezistencie. Sekundárna rezistencia, ktorú pozorujeme pri používaní biologických látok, predstavuje pravdepodobne nový typ rezistencie, neznámy pri tradičných cytostatikách. Rezistencia na tradičné cytostatiká vzniká buď zmenou kinetiky používaných liekov („farmakologická rezistencia“) alebo zvýšenou schopnosťou buniek v snahe opraviť poškodenie spôsobené cytostatikom („po-zásahová rezistencia“). S používaním biologických látok sa objavuje pravdepodobne tretí typ rezistencie, ktorý je spôsobený biologickou spätnou väzbou. Inhibícia jedného biologického pochodu dokáže stimulovať iné biologické procesy opačného účinku, ktoré zapríčinia progresiu ochorenia. Naše vedomosti o prepojení jednotlivých signálnych ciest nie sú dostatočne veľké, aby sme vedeli tomuto fenoménu zabrániť. Toxicita inhibítorov angiogenézy je spôsobená ich vplyvom na zdravé cievy a prejavuje sa krvácaním, poruchami koagulácie, zhoršením hojenia rán, hypertenziou a poruchami glomerulárnych kapilár s následnou proteinúriou.

EGFr podobne ako angiogenéza je liečebným cieľom pri viacerých typoch nádorov. EGFr je spoločný názov pre skupinu 4 receptorov označovaných ako EGFr 1, Her 2-neu alebo EGFR 2, EGFr 3 a EGFR 4, ktoré sa vyskytujú v bunkách rôznych nádorov (rakovina prsníka, pľúc, hrubého čreva, atď.). V liečbe nádorovej choroby sa úspešne využíva inhibícia EGFr 1 a Her 2-neu. EGFr zohráva dôležitú úlohu v regulácii proliferácie, invázie a migrácie nádorových buniek (5). Vyskytuje sa aj v epitelových bunkách kože a mukózy, a preto s podávaním monoklonálnych protilátok proti EGFr je spojená kožná a gastroenterologická toxicita (rash a hnačky) (6, 7). Výskyt kožnej toxicity býva často prvým ukazovateľom, že protinádorová liečba bude úspešná. Funkcia EGFr úzko súvisí s onkogénom k-ras. Výsledky získané v ostatnom čase ukazujú, že klinicky využiteľná inhibícia EGFr je podmienená prítomnosťou nepoškodeného k-ras onkogénu (wild type). Vyšetrenie k-ras by mohlo byť ďalším krokom vedúcim k individualizácii protinádorovej liečby.

Kľúčovú úlohu v riadení proteínov kontrolujúcich vývoj bunkového cyklu a celého procesu apoptózy zohráva komplex proteolytických enzýmov nazývaný proteazóm S26 (8). Jeho inhibícia sa uplatňuje

v liečbe myeloma multiplex a niektorých typov non-Hodgkinových lymfómov.

Temsirolimus je ďalšia veľmi sľubná molekula, ktorá si našla svoje uplatnenie v cieľenej liečbe nádorov. Temsirolimus je analóg sirolimu, ktorý je prirodzeným produktom baktérie *Streptomyces hygroscopicus*. Inhibuje bielkovinu m-TOR, ktorá zohráva kľúčovú úlohu v syntéze bielkovín regulujúcich bunkový cyklus, a tým i bunkové delenie. Okrem regulácie bunkového cyklu temsirolimus inhibuje faktory indukované hypoxiou (HIF 1 a HIF 2alfa), ktoré sú stimulatormi angiogenézy. Temsirolimus sa zatiaľ používa iba v liečbe karcinómu obličiek, ale očakáva sa jeho využitie aj v liečbe iných nádorov.

Biologické látky

Cieľená terapia, používaná v súčasnosti, pozostáva prevažne z dvoch skupín látok: z monoklonálnych

protilátok a z malých molekúl. Monoklonálne protilátky účinkujú viacerými spôsobmi: podporením protinádorového účinku imunitného systému, pri konjugácii s toxínmi alebo rádioizotopom priamym cytotoxickým účinkom alebo naviazaním sa na rastové faktory a ich receptory (9). Spoločným vedľajším účinkom monoklonálnych protilátok je hypersenzitívna reakcia, ktorá závisí od podielu myšacej a ľudskej zložky protilátky. Od chimerických protilátok (65 % ľudskej zložky) sa postupne prechádza k vývoju humanizovaných (95 % ľudskej zložky) a plne ľudských protilátok (100 % ľudskej zložky). Jednotlivé typy protilátok sa dajú spoznať podľa koncovky ich názvu. Chimerické monoklonálne protilátky majú koncovku -ximab, humanizované majú koncovku -zumab a plne ľudské majú koncovku -mumab. Monoklonálne protilátky schválené pre používanie v liečbe nádorových ochorení sú uvedené tabuľke 2.

Tabuľka 2. Monoklonálne protilátky schválené pre používanie v liečbe malignít

Názov lieku	Cieľ	Diagnóza
Alemtuzumab (Campath®)	CD52	Chronická lymfocytárna leukémia
Bevacizumab (Avastin®)	VEGF	Kolorektálny karcinóm Nemalobunkový karcinóm pľúc Karcinóm prsníka Karcinóm obličky
Cetuximab (Erbix®)	EGFr	Kolorektálny karcinóm Karcinóm hlavy a krku
Gemtuzumab (Mylotarg®)	CD30	Akútna myeloblastická leukémia
⁹⁰ Y-Ibritumomab (Zevalin®)	CD20	Non-Hodgkinove lymfómy
Panitumumab (Vectibix®)	EGFr	Kolorektálny karcinóm
Rituximab (Mabtera®)	CD20	Non-Hodgkinove lymfómy
¹³¹ I-Tositumomab (Bexxar®)	CD20	Non-Hodgkinove lymfómy
Trastuzumab (Herceptin®)	HER2-neu	Karcinóm prsníka

VEGF – vasoendotelálny rastový faktor; EGFr-1 a HER2-neu – receptory patriaci do skupiny receptorov pre epidermálny rastový faktor; CD20, CD30, CD52 – povrchové antigény

Tabuľka 3. Malé molekuly schválené pre liečbu malignít

Názov lieku	Cieľ	Diagnóza
Bortezomid (Velcade®)	proteazóm 26S	myeloma multiplex Non-Hodgkinové lymfómy
Dasatinib (Sprycel®)	BCR-ABL c-KIT PDGFr	chronická myelocytárna leukémia akútna lymfoblastová leukémia
Erlotinib (Tarceva®)	EGFr	nemalobunkový karcinóm pľúc karcinóm pankreasu
Gefitinib (Iressa®)	EGFr	nemalobunkový karcinóm pľúc
Imatinib (Gleevec®)	BCR-ABL c-KIT PDGFr	chronická myelocytová leukémia gastrointestinálne stromálne tumory akútna lymfoblastová leukémia hypereosinofilný syndróm mastocytóza
Lapatinib (Tykerb®)	Her 2-neu EGFr 1	karcinóm prsníka
Sorafenib (Nexavar®)	VEGFr	karcinóm obličky hepatocelulárny karcinóm
Sunitinib (Sutent®)	VEGFr PDGFr c-KIT	karcinóm obličky gastrointestinálne stromálne sarkómy

VEGFr – receptor pre vasoendotelálny rastový faktor; EGFr 1, HER2/neu – receptory pre epidermálny rastový faktor; PDGFr – receptor pre polypeptidový rastový faktor; c-KIT – onkogén; BCR-ABL – breakpoint cluster region-Abelson

Malé molekuly zasahujú do bunkových pochodov ovplyvnením tyrozínkináz. Tyrozínkinázy sú enzýmy, ktoré prenášajú fosforovú skupinu z adenosíntrifosfátu na tyrozín, amnikyselinu prítomnú v bielkovinách. Tyrozínkinázy spúšťajú v bunke kaskádu molekulárnych zmien, ktorou sa prenášajú signály pre rast, proliferáciu, migráciu a angiogénzu z receptorov lokalizovaných v bunkovej membráne alebo cytoplazme do bunkového jadra. Tyrozínkinázy sú súčasťou receptorov pre viaceré rastové faktory (receptor pre vazoendoteliálny rastový faktor, pre epidermoidný rastový faktor a ďalšie). Malé molekuly, schválené pre používanie v liečbe zhubných ochorení, sú uvedené v tabuľke 3.

Malé molekuly na rozdiel od monoklonových protilátok sa podávajú perorálne a nie intravenózne. Sú menej špecifické ako monoklonálne protilátky (10), niektoré z nich (sunitinib, sorafenib) zasahujú viacej cieľových molekúl (multitargetové inhibítory). Malé molekuly sú metabolizované pomocou cytochrómu P450, čo sa môže prejaviť nežiaducou interakciou s viacerými liekmi (11). Počas rozpadu monoklonálnych protilátok sa pohybuje v dňoch až týždňoch, a preto sa podávajú v jedno- alebo viactýždňových intervaloch. Na rozdiel od nich, počas rozpadu malých molekúl je iba niekoľko hodín, a preto vyžadujú denné podávanie.

Toxicita malých molekúl nie je zatiaľ úplne známa. Najčastejšia toxicita bola zistená a opísaná v klinických štúdiách, ale s ich širším používaním sa neustále objavujú nové informácie o síce zriedkavejšej, ale nie nezávažnej toxicite. V tabuľke 4 je uvedená známa toxicita monoklonálnych protilátok a malých molekúl používaných v onkológii i odporúčené monitorovanie pacienta liečeného týmito látkami.

Cieľená liečba v klinickej praxi

Používanie cieľenej liečby je spojené s mnohými problémami, s ktorými sme sa doposiaľ nestretali. Jedným z nich je stanovenie optimálnej dávky biologických liekov. Terapeutická dávka tradičných cytostatík sa stanovovala ako maximálna tolerovateľná dávka. Pri používaní biologických látok nie je jasné, či treba používať maximálne tolerovateľnú dávku. Ukazuje sa, že použitím nižších, a teda aj menej toxických dávok sa možno bude dať dosiahnuť rovnaký efekt. Ďalším problémom je hodnotenie efektivity lieku. Účinnosť tradičných cytostatík sa prejavuje zmenšením alebo vymiznutím nádorovej masy. Účinnosť biologických látok bude skôr v stabilizácii ochorenia ako v jeho redukcii. Ďalším problémom je kombinovanie jednotlivých biologických látok navzájom. Naše vedomosti o vzájomnom prepojení intracelulárnych pochodov nie sú zatiaľ dostatočné, aby sme vedeli dosiahnuť synergistický účinok kombinácie biologických látok. Potvrdili to niektoré klinické štúdie, v ktorých sa vzá-

Tabuľka 4. Toxicita biologických látok a odporúčané monitorovanie počas liečby

Názov lieku	Toxicita	Odporúčané monitorovanie
Monoklonálne protilátky		
Alemtuzumab	Krvotvorba, infekcie, rash	KO, počet CD4
Bevacizumab	Perforácie GIT, krvácanie, zhoršené hojenie rán, tromboembolická choroba, hypertenzia, proteinúria	KO, moč chemicky, krvný tlak
Cetuximab	Akneiformný rash, hnačka, hypomagnesémia, pneumonitída, nausea a vomitus	Elektrolyty, zápalové komplikácie kožnej toxicity
Gemtuzumab	Myelosupresia, hepatotoxicita	Leukocyty, elektrolyty, hepatálne testy
⁹⁰ Y-Ibritumomab	Myelosupresia, mukozitída, kožná toxicita	Leukocyty, elektrolyty zápalové komplikácie
Panitumumab	Akneiformný rash, hnačka, hypomagnesémia, hypokalcémia, nausea a vomitus, pneumonitída, konjunktivitída	kožnej toxicity
Rituximab	Lymfocytopenia, HBV reakcia, Dermatomukozitída	Leukocyty, aktivita, HBV infekcie
¹³¹ I-Tositumomab	Hypotyreóza, myelosupresia, nausea a vomitus	Leukocyty, funkcia štítnej žľazy, EKG,
Trastuzumab	Myelosupresia, rash, kardiomyopatia	echokardiografia
Malé molekuly		
Bortezomid	Periférna neuropatia, myelosupresia, rash, edémy, obštipácia, hnačka, nausea a vomitus	Leukocyty, známky periférnej neuropatie
Desatinib	Rash, hnačka, retencia tekutín, mukozitída, myelosupresia, predĺženie QT intervalu	Leukocyty, EKG, pečenevé testy, váha
Erlotinib	Akneiformný rash, únava, hnačka, nausea a vomitus, konjunktivitída, zvýšenie hepatálnych testov, nechutenstvo	Pečenevé testy, zápalové komplikácie kožnej toxicity
Gefitinib	Akneiformný rash, hnačka, nechutenstvo, pneumonitída, zvýšenie pečenevých testov	Pečenevé testy, zápalové komplikácie kožnej toxicity
Imatinib	Rash, chudnutie, hydrothorax, zníženie ejekčnej frakcie, nausea a vomitus, myelosupresia, artralgie a myalgie	Leukocyty, váha, pečenevé testy, retinovanie tekutín, EKG, echokardiografia
Lapatinib	Kardiotoxicita, hnačka, rash, syndróm ruka & noha, nausea a vomitus, zvýšenie pečenevých testov	EKG, elektrolyty, echokardiografia, pečenevé testy
Sorafenib	Hypertenzia, alopecia, rash, krvácanie, hypofosfatémia, hnačka, myelosupresia, syndróm ruka & noha, nausea a vomitus, zvýšená amyláza a lipáza, zhoršené hojenie rán	Tlak krvi, leukocyty, sérové amylázy, lipázy, sérový fosfor, zápalové komplikácie kožnej toxicity
Sunitinib	Nausea a vomitus, hnačka, žlté sfarbenie kože, hypotyreóza, zníženie ejekčnej frakcie srdca, porucha funkcie nadobličiek, myelosupresia, mukozitída, zvýšenie lipázy, kreatinínu, pečenevých testov a kyseliny močovej	Funkcia nadobličiek pri zranení, infekcii alebo operácii, tlak krvi, elektrolyty, EKG, echokardiografia, leukocyty, funkcia štítnej žľazy, príznaky pankreatitídy

jomnou kombináciou biologických látok nedosiahli lepšie výsledky ako použitím jednej z nich (12). Protirečivé sú aj výsledky dosiahnuté kombináciou biologickej látky a tradičných cytostatík. Viaceré biologické látky (bevacizumab, cetuximab, trastuzumab) prinášajú výrazne väčší klinický benefit v kombinácii s chemoterapiou ako samostatne použité, pri iných (erlotinib, gefitinib) sa synergistický efekt s chemoterapiou nepotvrdil (13, 14). Pri synergistickom efekte s chemoterapiou sa pravdepodobne uplatňujú iné mechanizmy účinku biologických látok ako sme si pôvodne mysleli. Typickým príkladom je kombinácia bevacizumabu s chemoterapiou. Účinnosť bevacizumabu v tejto kombinácii nebude spôsobená inhibíciou nádorovej angiogenézy (čo by mal byť hlavný mechanizmus účinku tohto lieku), ale jeho schopnosťou ovplyvniť permeabilitu kapilár a tým zlepšiť prístup

chemoterapie do nádoru (15). Zatiaľ nevieme vysvetliť akým mechanizmom dokáže cetuximab (monoklonová látka proti EGFr) navrátiť senzitivitu nádoru voči irinotekanu u pacientov, u ktorých vznikla sekundárna rezistencia voči tomuto cytostatiku (16). Veľkou neznámou zostáva i otázka dĺžky aplikácie biologických látok. Podávanie tradičných cytostatík sa ukončilo pri progresii ochorenia. Klinické skúsenosti ukazujú, že po vysadení cieľenej liečby pri progresii ochorenia prišlo u niektorých pacientov k výraznej akcelerácii nádoru. Tieto pozorovania by mohli nasvedčovať tomu, že pokračovanie v blokade špecifických bunkových procesov by mohlo priniesť pacientovi úžitok, aj keď ochorenie progreduje. Obzvlášť závažná je táto otázka pri kombinácii chemoterapie s biologickou látkou. Nie je známe, či je v takomto prípade potrebné vysadiť aj cytostatiká a aj biologickú látku,

alebo zmeniť iba chemoterapiu a v liečbe biologickými látkami pokračovať.

Klinické používanie biologických látok prináša množstvo otázok a je silným impulzom i usmernením pre ďalší výskum. Práve úzke prepojenie základného výskumu s klinikou („translation research“) sa v súčasnosti považuje za najväčšiu nádej na zlepšenie osudu pacientov s onkologickými chorobami. Napriek mnohým nejasnostiam náš pohľad na cieľnú liečbu je v súčasnosti veľmi optimistický, veď biologické látky dokážu predĺžiť prežívanie pacientov s viacerými nádorovými chorobami. Zároveň však musíme uznať, že súčasný stav našich vedomostí o biológii nádorov nie je dostatočný, aby sme podávanie biologických látok mohli považovať skutočne za cieľené.

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc.

Národný onkologický ústav, Bratislava
Klenova 1, 833 10 Bratislava
e-mail: jozef.mardiak@nau.sk

Literatúra

1. Tobinai K. Rituximab and other emerging monoclonal antibody therapies for lymphoma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2002 Oct; 7 (2): 289–302.
2. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood*. 2003; 101 (1): 97–100.
3. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stroma tumours with high dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127.
4. Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 1–18.
5. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol*. 2006; 33 (4): 369–385.
6. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55 (4): 657–670.
7. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (13): 3267–3279.
8. Richardson P, Mitsiades C, Schlossman R, et al. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007; 2007: 317–23.
9. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol*. 2005; 23 (9): 1147–1157.
10. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6 (9): 714–727.
11. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al., for the International STI571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2002; 346 (9): 645–652.
12. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10; 25 (29): 4536–4541.
13. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1; 22 (5): 785–794.
14. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 7010.
15. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med*. 2003; 9 (6): 685–693.
16. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351 (4): 337–345.