

Antitumormidler rettet mot tyrosinkinaser

Sammendrag

Bakgrunn. Medikamenter rettet mot tyrosinkinaser utgjør en helt ny gruppe antitumormidler som virker via cellulære signalprosesser. I artikkelen formidles kort bakgrunnen for prinsippet bak anvendelsen av disse medikamentene, og vi diskuterer enkelte av de kliniske resultater som foreligger.

Metode. Artikkelen er basert på relevant nyere litteratur og forfatternes egne erfaringer og kjennskap til feltet.

Resultater og fortolkning. Tyrosinkinaser finnes både som intracellulære enzymer og som reseptorer i celledmembranen. De er involvert i reguleringen av en rekke cellulære funksjoner som kan være knyttet til svulstutvikling, blant annet proliferasjon, celleoverlevelse og angiogenese. Noen medikamenter er allerede i klinisk bruk, slik som den lavmolekylære tyrosinaseinhibitoren imatinib (ved kronisk myelogen leukemi og gastrointestinale mesenkymale neoplasmer) og anti-stoffet trastuzumab (ved brystkreft). Flere stoffer rettet mot EGF (epidermal vekstfaktor)-reseptor (EGFR) og andre tyrosinkinaser introduseres nå i klinisk bruk eller er under utprøving.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Tormod K. Guren

t.k.guren@medisin.uio.no

Thoralf Christoffersen

Farmakologisk institutt
Rikshospitalet
Universitetet i Oslo
Postboks 1057 Blindern
0316 Oslo

G. Hege Thoresen

Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo

Finn Wisløff

Hematologisk avdeling

Olav Dajani

Kjell M. Tveit

Onkologisk avdeling

Ullevål universitetssykehus

En type nye antitumormidler, utviklet for å oppnå mer målrettet terapi, er medikamenter som angriper spesifikke tyrosinkinaser, dvs. enzymer som fosforylerer proteiner på aminosyren tyrosin. Noen av de tyrosinaseene som disse medikamentene virker på, er intracellulære. Andre er transmembranale, de såkalte reseptortyrosinkinaser (RTK), og de er i tillegg til å ha enzymaktivitet også reseptorer for vekstfaktorer (1, 2). Enkelte av de nye midlene er allerede kommet i klinisk bruk, andre er under utprøving. Vi skal her kort diskutere grunnlaget for å bruke slike medikamenter og de foreløpige kliniske resultatene.

Tyrosinkinaser som angrepspunkt for terapi

Tyrosinaseene er av flere grunner naturlige mål for forsøk på mer selektiv terapi ved malign sykdom. Fosforylering på spesifikke tyrosingrupper i sentrale signalproteiner har vist seg å være fundamentalt i prosesser som fremmer bl.a. celleproliferasjon, cellemotilitet, celleoverlevelse og angiogenese. Både de membranale (reseptortype) og de intracellulære tyrosinaseene har nøkkelposisjoner i cellen (1). Hvis de er hyperaktive som følge av mutasjon eller er til stede i unormalt høyt antall, kan de danne grunnlag for malign transformasjon, med ekspansiv vekst, infiltrasjon og metastasering (fig 1). Reseptortyrosinaseene har en ekstracellulær ligandbindende del og en intracellulær del med enzymaktivitet (fig 2a, b). Når de stimuleres, som regel av en vekstfaktor (gjennom en sekvens av prosesser, som vist i figur 2), binder og aktiverer de ulike spesifikke cytoplas-

matiske signalproteiner, som i sin tur initierer signalveier og regulerer et stort antall viktige cellefunksjoner (1, 3). Det finnes mer enn 500 tyrosinkinaser i cellene. Av disse er det over 50 reseptortyrosinkinaser, grovt fordelt på 20 familier. Reseptortyrosinkinaser og deres vekstfaktorligander er overuttrykt i mange svulster (1). De som foreløpig har vært mest aktuelle i terapeutisk sammenheng, er medlemmer av EGF-reseptorfamilien og reseptorene for platederivert vekstfaktor (PDGF) og vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), c-Kit, i tillegg til den intracellulære tyrosinase Bcr-Abl (tab 1).

Farmakologiske strategier og mekanismer

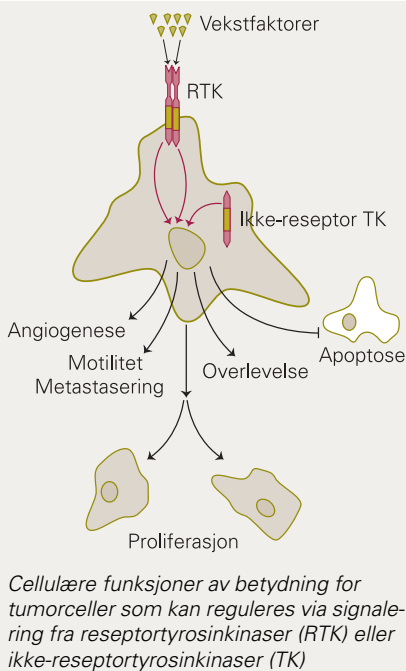
Medikamentell behandling rettet mot tyrosinkinaser tar sikte på å blokkere funksjonen til ett eller flere av disse enzymene, for å kunne hemme vekst og metastasering og om mulig oppnå tumorregresjon (4, 5). I prekliniske studier på dyr er slike effekter demonstrert, og det er også vist at medikamenter mot tyrosinkinaser kan gi synergisme med kjemo- og stråleterapi (6–9).

Flere medikamentelle strategier blir forsøkt for å angripe spesifikke tyrosinkinaser. Lavmolekylære inhibitorer hemmer tyrosinase ved å binde seg spesifikt til det katalytiske domenet (fig 2c). Mot reseptortyrosinaseene er det i tillegg utviklet ulike monoklonale antistoffer (kimære, rekombinante) som hindrer ligandbinding og reseptoraktivering (fig 2d) og som også kan føre til internalisering og nedregulering av reseptorene (10). Andre metoder, som bruk av ligander eller antistoffer bundet til toksiner eller radionuklider, antisensoligonukleotider, ribozymmer eller siRNA som hemmer translasjon av reseptor, i tillegg til tumorvaksiner, er under utprøving, men omtales ikke her.

! Hovedbudskap

- Tyrosinkinaser finnes både som intracellulære enzymer og som reseptorer i celledmembranen
- Tyrosinkinaser regulerer en rekke cellulære funksjoner som kan være knyttet til svulstutvikling
- Tyrosinkinaser kan angripes med antistoffer eller lavmolekylære kinasehemmere som ledd i kreftbehandling

Figur 1



Medikamenter rettet mot EGF-reseptorfamilien

En viktig gruppe vekstfaktorreseptorer hvor man nå prøver ut tyrosinkinasehemmere, er EGF-reseptorfamilien, som har fire medlemmer (ErbB1–4, HER1–4). Av disse er EGF-reseptor (EGFR, ErbB1) og HER2 (ErbB2, Neu) av særlig interesse for terapeutiske fremstøt (11–13).

EGFR er normalt til stede i de fleste av kroppens celler og kan aktiveres av flere ligander (EGF, TGF- α m.fl.). Solide svulster overuttrykker hyppig EGFR. Økt EGFR-aktivitet kan være en følge av overekspressjon av reseptor, autokrin eller parakrin vekstfaktorstimulering og i noen sjeldne, men viktige tilfeller mutasjon som gir forhøyet og konstitutiv tyrosinkinaseaktivitet (tab 1) (10, 14, 15). Det er vist at et høyt ekspressionsnivå av EGFR i karsinomer generelt er en negativ prognostisk markør. Koekspressjon med andre medlemmer i EGFR-familien (f.eks. HER2) gir spesielt dårlig sykdomsprognose. Prekliniske data har vist at farmakologiske midler rettet mot EGFR har effekt mot tumorceller både in vitro og in vivo i svulstbærende dyr (4). Derfor knytter det seg stor interesse til behandling av svulster hos mennesker med medikamenter som interfererer med EGFR. Resultater fra tidlige kliniske studier indikerer at disse stoffene, både lavmolekylære tyrosinkinaseinhibitorer og antistoffer, har antitumoreffekt og stort sett er godt tolerert som monoterapi og i kombinasjon med tradisjonell kjemoterapi og strålebehandling.

HER2 binder ikke noen kjent vekstfaktor eller annen ligand. Aktiveringen skjer i stedet ved heterodimerisering med andre reseptorer i EGF-reseptorfamilien (EGFR, HER3

og HER4). Ved overuttrykk kan HER2 også aktiveres ved homodimerisering (16). De aktiverede HER2-holdige kompleksene stimulerer flere signalveier. De kan medvirke til mekanismer som øker celleoverlevelse og regulerer kontakt med ekstracellulære komponenter som bidrar til tumordanning og metastatisk potensial (17, 18). HER2 er overuttrykt i flere karsinomer. I om lag en firdel av brystkrefttilfellene er HER2 overuttrykt. Disse pasientene representerer en subgruppe med dårlig prognose, og de er ofte er behandlingsresistente mot konvensjonelle kjemoterapiregimer (17, 19).

Antistoffer mot HER2: trastuzumab og pertuzumab

Det første medikamentet rettet mot en reseptortyrosinkinase som kom i klinisk bruk, var trastuzumab (Herceptin), et modifisert, humant, monoklonalt antistoff rettet mot HER2. Det binder til den ekstracellulære delen av HER2-molekylet og hemmer dets funksjon (18). I tillegg ser det ut til at antistoffmediert immunreaksjon utgjør en del av midlets antitumoreffekt (20).

Trastuzumab har særlig fått plass i behandlingen av metastatisk brystkreft med overuttrykt HER2, og har gitt responser både som enkeltstoff og i kombinasjon med kjemoterapi (21–26). Tillegg av trastuzumab til standard kjemoterapi øker den objektive responsraten, utsetter progrediering, forlenger totaloverlevelsen (med ca. fem måneder) og bedrer den generelle livskvaliteten (22, 27). Mye tyder nå på at trastuzumab kan ha verdi som ledd i adjuvant behandling av HER2-positiv brystkreft. En interimanalyse av flere fase 3-studier viser at tillegg av trastuzumab til adjuvant kjemoterapi ved tidlig stadium av HER2-positiv sykdom halverer residivfrekvensen (28). Nylig er det også rapportert at trastuzumab i kombinasjon med preoperativ kjemoterapi ved HER2-positiv brystkreft øker responsraten (29). Selv om observasjonstiden er begrenset, er resultatene oppsiktsvekkende – det er de første som viser at et antistoff rettet mot en reseptortyrosinkinase i kombinasjon med kjemoterapi kan gi kurasjon.

Heterodimerisering med andre medlemmer av EGF-reseptorfamilien medierer intracellulær signalering, og det er i prekliniske modeller rapportert additive effekter ved å kombinere trastuzumab med f.eks. en inhibitor av EGFR-tyrosinkinase (30). Nylig er det lansert et antistoff, pertuzumab (Omnitarg, rhuMAb-2C4), som binder til en annen HER2-epitop enn trastuzumab og blokkerer dimerisering mellom HER2 og øvrige medlemmer i EGF-reseptorfamilien (31). På denne måten vil antistoffet kunne hindre signalering fra HER2-heterodimerer og potensielt også kunne ha effekt på svulster som ikke overuttrykker HER2. Pertuzumab er nå involvert i fase 2-studier for flere svulsttyper (32).

Antistoff mot EGFR: cetuximab

Cetuximab (Erbix, IMC-C225), et rekombinant, modifisert, mus-Fv/human-Fc-kimært immunglobulin, er basert på det murine antistoffet c225, som ble utviklet i 1980-årene av Mendelsohn og medarbeidere (4). Det binder seg med høy affinitet til det ekstracellulære, ligandbindende setet på EGFR og konkurrerer med de naturlige ligandene. Det er i tidlige studier vist at cetuximab har antitumoreffekt ved flere tumorgrupper (33). Ved hode-hals-kreft har kombinasjon cetuximab og cisplatinholdig kjemoterapi økt responsraten, men foreløpig er det ikke vist bedring i progredieringsfri overlevelse (34). Ved metastatisk kolorektalkreft har stoffet hatt en responsrate på om lag 10 % som monoterapi i tredje linje og på vel 20 % i kombinasjon med irinotecan hos pasienter med progrediering på irinotecanbasert kjemoterapi (35, 36). Cetuximab er nå registrert for irinotecanresistent kolorektalkreft i flere land. Selv om det i de fleste studiene er behandlet pasienter med svulster som uttrykker EGFR, er det ikke sett noen korrelasjon mellom klinisk respons og grad av EGFR-ekspressjon. Nylig er det imidlertid knyttet en slik sammenheng til amplifikasjon av EGFR-genet (37). I tillegg til cetuximab er andre antistoffer rettet mot EGFR under utvikling og i utprøvinger i tidlig fase (tab 2).

Lavmolekylære inhibitorer av EGFR tyrosinkinase: gefitinib, erlotinib

En rekke lavmolekylære tyrosinkinaseinhibitorer er utviklet med det mål selektivt å hemme EGFR-tyrosinkinase. De binder seg til det katalytiske domene og hindrer aktivitet og signalering (38) (fig 2d). Slike midler, f.eks. gefitinib (Iressa) og erlotinib (Tarceva), har vist responser i tidlige faser av utprøving (39–43) (tab 2), og det har derfor vært knyttet stor interesse til effekten av stoffene ved en rekke tumorgrupper der EGFR har vært antatt å ha betydning for patogenesen. Gefitinib har i en fase 2-studie vist en responsrate på om lag 10 % ved hodehals-kreft (platteepitelkarsinom) med sykdomsprogrediering under eller residiv kort tid etter avsluttet kjemoterapi (44). Ved kjemoterapieresistent ikke-småcellet lungekreft viser nå placebokontrollerte fase 3-studier med erlotinib og gefitinib en responsrate på om lag 10 % (45, 46), mens det så langt bare er behandling med erlotinib som har vist signifikant effekt på overlevelse (om lag to måneder) (45, 46). Imidlertid har disse EGFR-tyrosinkinaseinhibitorer ikke gitt tilleggs-effekt ved kombinasjon med kjemoterapi i første linje ved ikke-småcellet lungekreft (15, 47–50).

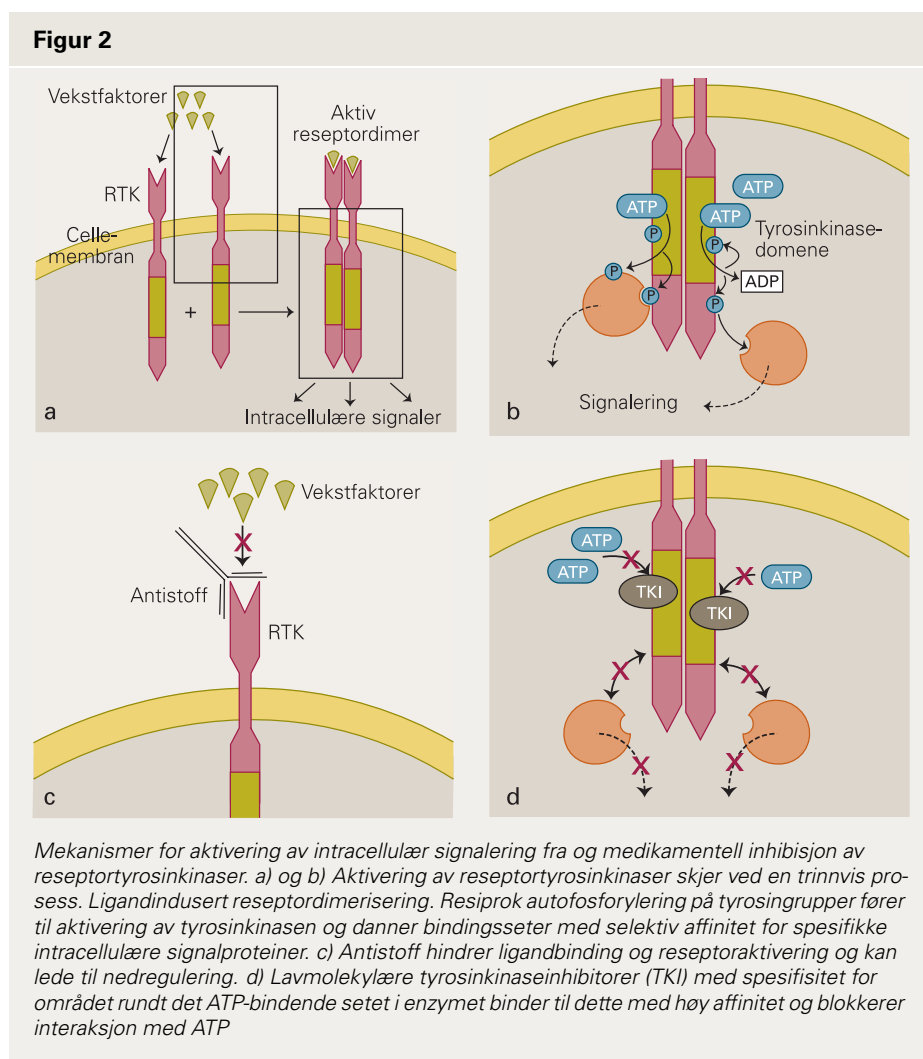
Inntil nylig har det ikke vært noen kjente prediktive markører for klinisk respons på EGFR-tyrosinkinaseinhibitorer. Ved retrospektive undersøkelser av tumormateriale fra lungekreftpasienter som hadde høy og langvarig respons på behandling med gefitinib og erlotinib, ble det påvist tilstedeværel-

se av somatiske mutasjoner (punktmutasjoner og små delesjoner) i delene av EGFR-genet som koder for kinasedomenet (51–53). I cellemodeller har de muterte reseptorene vist økt affinitet for lavmolekylære kinaseinhibitorer, og de synes fortrinnsvis å være knyttet til antiapoptotisk signalering (54). Disse mutasjonene er anslått til å foreligge hos snaut 10 % av pasienter med ikke-småcellet lungekreft i USA, høyere forekomst er rapportert i østasiatiske land (15, 55). Mutasjonene forekommer hyppigere i svulster fra pasienter som aldri har røykt, ved adenokarsinomer og hos kvinner (15, 55), og det antas derfor at de kan ha en kausal rolle i disse tilfellene. Mutasjoner er så langt kun i sjeldne tilfeller påvist i kreftceller utgått fra andre organer enn lunge. Det er lite som tyder på at mutasjonene kan knyttes til effekten av antistoffet cetuximab (51, 56).

Inhibisjon av Bcr/Abl-, c-Kit- og PDGFR-tyrosinkinasene

Det potensialet som ligger i terapi rettet mot tyrosinkinaser, er foreløpig tydeligst demonstrert ved imatinib (Glivec), en reversibel lavmolekylær tyrosinkinaseinhibitor. Prekliniske data har vist at stoffet er en potent og selektiv hemmer av en gruppe tyrosinkinaser som har stor molekylær strukturlikhet, blant annet Abelson-kinasen (ABL) og reseptortyrosinkinasene c-Kit og platederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR). Disse tyrosinkinasene spiller en avgjørende rolle i patofysiologien ved bl.a. kronisk myelogen leukemi (KML), gastrointestinale stromale svulster (GIST) og enkelte andre mesenky-male neoplasmer og myeloproliferative sykdommer.

Imatinib ved kronisk myelogen leukemi
 Pasienter med denne sykdommen har et abnormt lite kromosom 22, det såkalte Philadelphia-kromosom. Det oppstår ved en translokasjon mellom kromosom 9 og 22, med dannning av et nytt hybridgen, BCR-ABL. Dette koder for et fusjonsprotein, Bcr-Abl, som har høy, ukontrollert tyrosinkinaseaktivitet. Denne kan hemmes med imatinib. Imatinib gav hematologisk respons med normalisering av hemoglobin, leukocytter og blodplater hos mer enn 90 % og partiell (> 65 % Philadelphia-kromosomnegative metafaser)



Mekanismer for aktivering av intracellulær signalering fra og medikamentell inhibisjon av reseptortyrosinkinaser. a) og b) Aktivering av reseptortyrosinkinaser skjer ved en trinnsvis prosess. Ligandindusert reseptordimerisering. Resiprok autofosforylering på tyrosingrunder fører til aktivering av tyrosinkinasen og danner bindingssteder for spesifikke intracellulære signalproteiner. c) Antistoff hindrer ligandbinding og reseptoraktivering og kan lede til nedregulering. d) Lavmolekylære tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) med spesifisitet for området rundt det ATP-bindende setet i enzymet binder til dette med høy affinitet og blokkerer interaksjon med ATP

eller komplett (100 % negative metafaser) cytogenetisk respons hos 60 % av pasienter som ikke tålte eller var resistente overfor standardbehandling med interferon (57). I en kontrollert, randomisert studie gav imatinib, tatt som en 400 mg kapsel én gang daglig, hematologisk respons hos 95 % av pasientene med nydiagnostisert kronisk myelogen leukemi i løpet av tre måneder (58) og partiell eller komplett cytogenetisk respons hos over 80 % av pasientene etter 42 måneders median oppfølging (59). 40 % av pasientene oppnådde en reduksjon av ABL-transkriptet på minst 3 log etter 12 måneder. Ingen av dis-

se pasientene hadde fått tilbakefall av sykdommen. Dette var langt bedre resultater enn i kontrollarmen, der pasientene fikk interferon pluss ara-C. Det er ikke mulig å sammenlikne overlevelsen hos imatinibpasientene med overlevelsen hos kontrollpasientene, fordi svært mange ønsket å forlate kontrollarmen på grunn av bivirkninger eller mangel på effekt. Det er i alle tilfeller for tidlig å si hvilken innvirkning disse lovende resultater vil ha på langtidsoverlevelsen ved kronisk myelogen leukemi, men imatinib er nå blitt standardbehandling, også i Norge (60).

Allogen stamcelletransplantasjon er fort-

Tabell 1 Tyrosinkinaser i ulike krefttyper

Reseptortyrosinkinase (RTK)	Patofysiologisk aktiveringsmekanisme	Krefttyper
EGFR (ErbB1)	Mutasjoner (EGFR-vIII) Mutasjoner i TK-domenet Overekspresjon og/eller vekstfaktormediert aktivering	Gliomer Ikke-småcellet lungekreft Hode-hals-kreft, lunge-, bryst-, prostata- og kolorektalkreft m.fl.
HER2 (ErbB2)	Overekspresjon (bl.a. ved genamplifikasjon)	Brystkreft, ovariekreft, lungekreft m.fl.
c-Kit	Mutasjon (konstitutiv tyrosinkinaseaktivitet)	Gastrointestinale stromale svulster (GIST)
PDGFR	Mutasjoner	Fibrosarkomer, kronisk myelomonocyt leukemi (KMML)
<i>Ikke-reseptortyrosinkinase</i>		
Bcr-Abl	Mutasjoner (translokasjon)	Kronisk myelogen leukemi (KML)

Tabell 2 Eksempler på medikamenter rettet mot tyrosinkinaser

Klasse	Medikament	Angrepspunkt	Eksempler på etablert anvendelse eller større kliniske studier	
<i>Antistoff</i>	Trastuzumab (Herceptin)	HER2	HER2-positiv brystkreft (fortrinnsvis i kombinasjon med kjemoterapi)	
	Pertuzumab (Omnitarg)	HER2	Metastatisk brystkreft	
	Cetuximab (Erbix)	EGFR	Metastatisk kolorektalkreft, ikke-småcellet lungekreft, hode-hals-kreft	
	ABX-EGF	EGFR	Metastatisk kolorektalkreft, nyrekreft	
	EMD72000; RH3; MDX-447	EGFR	Tidlige studier	
<i>Lavmolekylære tyrosinkinaseinhibitorer</i>	Reversible	Imatinib (Glivec)	Bcr/Abl c-Kit PDGFR	Kronisk myelogen leukemi (KML) Gastrointestinale stromale svulster (GIST) Kronisk myelomonocyt leukemi (KMML), fibrosarkomer
		Gefitinib (Iressa)	EGFR	Registrert i enkelte land for monoterapi ved kjemoterapieresistent ikke-småcellet lungekreft. Hode-hals-kreft
		Erlotinib (Tarceva)	EGFR	Registrert i USA for monoterapi ved kjemoterapieresistent ikke-småcellet lungekreft. Pancreaskreft
		GW20016	EGFR HER2	Tidlige studier
		ZD6474	VEGFR2 EGFR	Tidlige studier
	Irreversible	CI-1033	EGFR HER2 HER4	Tidlige studier
		EKD-569	EGFR	Tidlige studier

satt den eneste behandlingsform som med sikkerhet kan kurere sykdommen, men dette er beheftet med en behandlingsrelatert dødelighet på 10–20 %. Det må derfor for hver enkelt ny pasient foretas en vanskelig avveining mellom transplantasjon og imatinibbehandling. Alder, prognostisk skåre på diagnosetidspunktet, donorsituasjon og respons på imatinib er avgjørende momenter. Det er viktig å kunne identifisere pasienter med suboptimal respons på imatinib. Disse bør da tilbys allogen transplantasjon dersom det finnes en akseptabel donor. Pasienter som etter tre måneders behandling ikke har fått hematologisk respons eller ikke viser tegn til cytogenetisk respons etter seks måneder eller minst partiell cytogenetisk respons etter 12 måneder, har høy risiko for sykdomsprogrediering og bør om mulig transplanteres med søskengiver eller ubeslektet giver.

Imatinibresistens har foreløpig ikke vært noe stort problem hos pasienter med nydiagnostisert kronisk myelogen leukemi. I senere stadier av sykdommen (akselerert fase og blastkrise) forekommer dette oftere. Det skyldes punktmutasjoner i det aktive domenet på Bcr-Abl-tyrosinkinase. Noen punktmutasjoner hindrer binding av imatinib til den ATP-bindende grop. Behandling med imatinib kan gi seleksjon av allerede muterte kloner. For pasienter med nydiagnostisert sykdom som under imatinibbehandling får amplifisering av transkriptet (minst dobling), er det høy risiko for forekomst av mutasjoner. Ved enkelte av mutasjonene kan ny sykdomskontroll oppnås ved å øke imatinibdosjen. Ved bruk av nye tyrosinasehemmere, som er under utprøving, kan man få effekt mot de fleste imatinibresistente mutanter (61). I nær fremtid vil standardbehandlingen av kronisk myelogen leukemi kanskje være en cocktail av tyrosinasehemmere.

Enkelte pasienter med akutt lymfatisk leukemi har Philadelphia-kromosom og er Bcr-Abl-positive. Forekomsten øker med alderen og er forbundet med dårlig prognose. Frekvensen av punktmutasjoner er høy, og imatinib gitt alene har i beste fall bare forbigående effekt.

Imatinib kan også ha effekt i enkelte tilfeller av kronisk myeloproliferative sykdommer som er Philadelphia-kromosom- og BCR-ABL-negative, inkludert kronisk myelomonocytteleukemi, idiopatisk hypereosinofilt syndrom og systemisk mastcellesykdom (62). I slike tilfeller ser det ut til at reseptor-tyrosinkinaser som PDGFR og c-Kit er involvert i patogenesen, og imatinib hemmer også disse.

Imatinib ved gastrointestinale stromale svulster

Imatinib har også vist seg å være et svært aktivt medikament i behandlingen av mesenkymale stromale gastrointestinale svulster (63). De fleste slike svulster uttrykker reseptor-tyrosinkinase c-Kit, og det foreligger ofte somatiske mutasjoner (i ekson 9 og 11) som gir konstitutiv, liganduavhengig tyrosinaseaktivitet i c-Kit (64, 65). Ved ikke-radikal kirurgi eller utbredt sykdom er det liten respons på tradisjonell kjemoterapi. Imatinib hemmer c-Kit-tyrosinkinase. Som enkeltstoffbehandling av pasienter med lokal avansert eller metastatisk svulst har imatinib gitt objektive responsrater hos over halvparten av pasientene, mens ytterligere en tredel oppnådde stabil sykdom (66, 67). Tilstedeværelse av mutasjoner i c-Kit-genet som medfører konstitutiv tyrosinaseaktivitet, har vist sterk korrelasjon med respons på behandling med imatinib (68).

Klinisk effekt ses også ved andre tilstander der imatinib-sensitive tyrosinkinaser er

essensielle i patogenesen, som f.eks. dermafibrosarcoma pertuberans, hvor det foreligger en gentslokasjon som gir overaktivitet i PDGFR-B-reseptorene (69).

Andre midler rettet mot vekstfaktorer og deres reseptorer

Det er utviklet inhibitorer også for andre vekstfaktorreseptorer med tyrosinaseaktivitet, som reseptorene for vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) og fibroblastvekstfaktorer (FGF). Målet med å hemme disse vil primært være å angripe stromale svulstceller og derigjennom bl.a. nydanning av kar i svulsten (angiogenese). Foreløpig er det publisert få studier (70, 71).

Antistoffet bevacizumab (Avastin) er rettet mot vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), som virker på en reseptor-tyrosinase i endotelcellene og ved dette påvirker angiogenesemekanismer (72). Bevacizumab har bl.a. vist lovende resultater i kombinasjon med kjemoterapi ved metastatisk kolorektalkreft (73–75).

Diskusjon

Selv om det er et klart celle- og tumorbiologisk grunnlag for å bruke tyrosinkinaser som medikamentelt angrepspunkt i kreftbehandlingen, er det fortsatt uklart hvor stor rolle disse midlene vil få. Vi trenger mye mer klinisk dokumentasjon. Avgjørende er det om den aktuelle tyrosinkinase har betydning for selve patogenesen. Ved manifest sykdom er de beste resultatene er oppnådd der tyrosinkinase er mutert og konstitutivt aktiv. Det gjelder ved kronisk myelogen leukemi og gastrointestinale stromale svulster (76) og for en liten subgruppe av lungesvulstene (51–53). Tyrosinasehemmere er spesielt interessante ved kronisk myelogen leukemi fordi nesten alle pasientene har den samme genetiske lesjon,

fusjonsgenet BCR-ABL. Ved adjuvant bruk er de helt nye resultatene med trastuzumab ved HER2-positiv brystkreft oppløftende.

Hvilke bivirkninger har disse midlene? De er utviklet med tanke på spesifikt å ramme viktige mekanismer som bidrar til svulstens maligne fenotype. Det har vært antatt at normale celler har mulighet til å ta i bruk flere parallelle signalveier og derfor er mindre sårbare for inhibisjon av en gitt mekanisme, sammenliknet med maligne celler hvor den aktuelle mekanismen er overuttrykt. Teoretisk er det mulig at medikamenter som hemmer tyrosinkinaser kan ha en maksimal effektiv dose (som gir full inhibisjon av den aktuelle mekanismen) som er lavere enn maksimal tolererbar dose (77). Erfaringsmessig synes disse medikamentene alt i alt å være mindre toksiske enn tradisjonelle cellgifter, spesielt viktig er det at de i liten grad gir beinmargsdepresjon.

Antistoffene kan utløse generelle bivirkninger, f.eks. allergiske og immunologisk betingede reaksjoner. Alvorlige anafylaktiske reaksjoner er beskrevet (39). Medikamentene er for øvrig godt tolerert, og de bivirkningene som rapporteres, kan ofte relateres til medikamentenes spesifikke virkningsmekanisme og vil være en følge av påvirkning av reseptortyrosinkinaser i normale celler. Trastuzumab kan medføre kardiotoxisitet og hjertesvikt, særlig når det er gitt i kombinasjon med antrasykliner (22). For alle EGFR-rettede medikamenter er et akneliknende utslett hyppigst rapporterte bivirkning. Dette er antatt å reflektere hemming av EGFR i huden og er mest uttalt i ansiktet og på overkroppen. I tillegg til hudutslett og forandringer i neglesengen kan enkelte av stoffene gi diaré. Kvalme og oppkast er mindre vanlig. Det er også rapportert økt forekomst av interstitiell pneumonitt hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har vært behandlet med gefitinib (78). Imatinib kan gi periorbital ødem (som skyldes hemming av normal PDGFR-funksjon på interstitielt vevstrykk), kvalme og muskelkramper.

Kan man identifisere pasienter som har nytte av disse midlene? Ved kronisk myelogen leukemi er det vist at nitid oppfølging av imatinibbehandlede pasienter med hemato-

logiske prøver, cytogenetikk, kvantitativ PCR og mutasjonsanalyse med høy grad av sikkerhet kan vise hvem som vil ha langvarig nytte av imatinib og hvem som bør tilbys annen behandling. Når det gjelder trastuzumab, er klinisk effekt knyttet til overuttrykk av HER2. Dette er seleksjonskriterium for bruk av medikamentet, mens det til nå ikke er sett korrelasjon mellom grad av overuttrykk av EGFR og respons på behandling. Ved ikke-småcellet lungekreft tyder retrospektive undersøkelser på at høy respons på gefitinib og erlotinib er begrenset til de pasientene som har svulster med mutasjoner i kinasedomenet i EGFR. Ved kolorektalkreft kan amplifikasjon av EGFR-genet knyttes til respons på cetuximab. Å finne gode prediktive markører må være en vesentlig oppgave i tiden fremover.

Andre oppgaver vil være å optimalisere dosering og undersøke bedre hvilken effekt tyrosinasehemmere har i kombinasjon med andre antitumormedikamenter, både konvensjonelle og nye. Det pågår studier som skal kaste lys over dette.

Artikkelen ble godkjent 23.6. 2005

Oppgitte interessekonflikter: Tormod K. Guren har mottatt reisestøtte fra AstraZeneca og Roche og Thoralf Christoffersen har fått tilsvarende fra AstraZeneca. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001; 411: 355–65.
- Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103: 211–25.
- Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1S-13S.
- Dancey J, Sausville EA. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 296–313.
- Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2556–68.
- Menard S, Pupa SM, Campiglio M et al. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene* 2003; 22: 6570–8.
- De Laurentiis M, Cancellò G, Zinno L et al. Targeting HER2 as a therapeutic strategy for breast cancer: a paradigmatic shift of drug development in oncology. *Ann Oncol* 2005; 16 (suppl 4): iv7-iv13.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
- Herceptin combined with chemotherapy improves disease-free survival for patients with early-stage breast cancer. *NIH News* 25–4–2005. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov>
- 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: 337–45.
- Moroni M, Veronese S, Benvenuti S et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 279–86.
- Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical trials group (NCIC CTG) trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 7022.
- Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 339–46.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346: 645–52.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
- Hjort-Hansen H, Gruber F, Gedde-Dahl T. Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi. Oslo: Norsk selskap for hematologi, 2004. <http://www.legeforeningen.no> (23.6.2005).
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–80.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
- Druker BJ, David A. Karmofsky award lecture. Imatinib as a paradigm of targeted therapies. *J Clin Oncol* 2003; 21: 239s-45s.
- Rowinsky EK. The pursuit of optimal outcomes in cancer therapy in a new age of rationally designed target-based anticancer agents. *Drugs* 2000; 60 (suppl 1): 1–14.