

INTENSIV JAKT PÅ MEDEL SOM SLÅR UT TUMÖRVÄXT

Nya insikter i cell- och tumörbiologin har gett nya infallsvinklar för att med farmaka tackla cancerceller – att hämma tillväxtfaktorer är ett sätt. Redan har mer än tio nya läkemedel godkänts, och ännu fler ligger i startgroparna.



ARNE ÖSTMAN, professor, institutionen för onkologi–patologi,

Karolinska institutet, Stockholm Arne.Ostman@ki.se

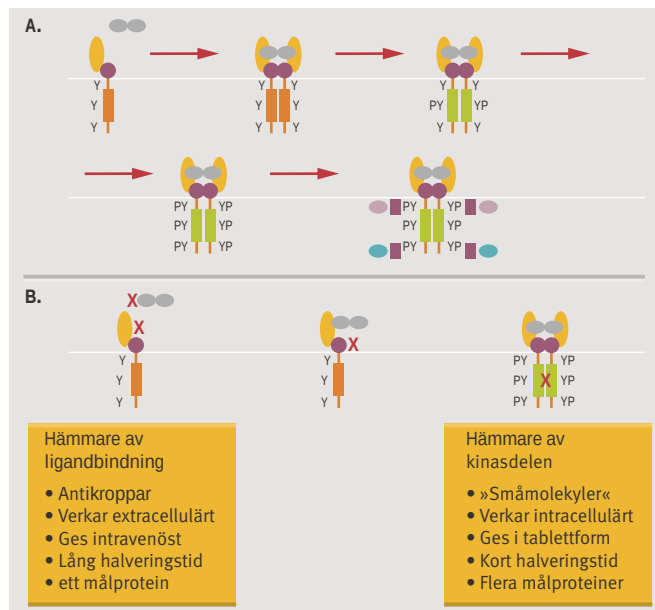
De nya cancerläkemedel som godkänts de senaste åren har sitt ursprung i den grundläggande cell- och tumörbiologiska forskningen. Två traditioner inom tumörbiologin har visat sig särskilt fruktbara för att ge uppslag till nya behandlingar.

Den första traditionen utgår från studier av maligna celler. Studier i denna tradition har övertygande visat att maligna celler kännetecknas av somatiska mutationer i gener, som normalt är inblandade i kontroll av celltillväxt och celledöd. Dessa mutationer kan vara av aktiverande eller inaktiverande slag. De aktiverande förändringarna förekommer i tillväxtstimulerande eller celledödsblockerande proteiner, medan de inaktiverande mutationerna träffar gener som kodar för tillväxthämmande eller celledödsstimulerande proteiner. Tillsammans ger dessa förändringar upphov till ökad celledelning, minskad celledöd och ökad invasivitet. Denna tradition har nu tagit steget in i »big science« med studier i 100-miljoner kronors klassen och närmat sig målet att ge fullständiga beskrivningar av mutationsmönstret vid tex bröst-, kolorektal- och pankreascancer samt glioblastom [1]. Studierna har i huvudsak bekräftat tidigare idéer men också visat på en oroande heterogenitet vad gäller mutationsmönster inom och mellan tumörtyper. Sannolikt kommer dessa studier att bidra till nya klassificeringskriterier för de vanliga typerna av solida tumörer.

Som framgår nedan har denna första tradition resulterat i en serie läkemedel, som verkar genom att blockera de proteiner som bygger upp de onkogen signalvägarna.

Den andra huvudtraditionen bygger på den gamla histopatologiska insikten att tumörer består av mer än maligna celler. Denna forskningsinriktning poängterar att tumörer är organ bestående av maligna celler och ett »tumörstroma« och att de maligna cellerna och cellerna i tumörstromat är ömsesidigt beroende av varandra.

Denna tradition ligger bakom de nya behandlingar som verkar genom att blockera kärltillväxt i tumören. Intresset har också vidgats till fibroblaster och inflammatoriska celler, som



Figur 1. Schematiska modeller för aktivering av receptorlika tyrosinkinaser (RTK) och för olika RTK-hämmares verkningsmekanism. A: Aktivering av RTK sker genom flera olika steg. Tillväxtfaktorbinding till RTK leder till dimerisering av receptorerna; dimerisering leder till ökning av kinasaktiviteten genom autofosforylering av receptorerna; signalproteiner binder därefter till autofosforylerade receptorer, vilket leder till aktivering av signalproteinerna. B: RTK-hämmare som blockerar RTK på olika sätt har utvecklats. En huvudgrupp är antikroppar riktade mot receptor eller tillväxtfaktor, som blockerar interaktionen mellan tillväxtfaktor och RTK. Den andra huvudgruppen består av småmolekyler som binder direkt till RTK:s katalytiska del, där de blockerar ATP-bindning och därigenom förhindrar receptorsignalering. PY/YP och Y symboliserar fosforylerade (YP/PY) och ofosforylerade (Y) tyrosiner i RTK.

nu också betraktas som målceller för nya behandlingar. Flera viktiga tumöregenskaper som tillväxt, metastasering och läkemedelskänslighet regleras av dessa celltyper.

Sålunda krävs alltså både en genetisk karakterisering av de maligna cellerna och en noggrann beskrivning av tumörstromat för att erhålla en uttömmande beskrivning av tumörens egenskaper.

Tillväxtfaktorer, tyrosinkinaser och cellsignaler

Tillväxtfaktorer används som gemensam beteckning på en

■ sammanfattat

Mer än tio nya läkemedel har godkänts, som alla har direkt ursprung i molekylär förståelse av tumörbiologin.

Huvuddelen av dessa läkemedel verkar genom att blockera tillväxtfaktorer som driver tillväxten av maligna celler eller celler i tumörstromat.

De bästa effekterna har setts när dessa läkemedel används vid tumörer där målproteinerna aktiverats genom genetiska förändringar,

tex HER2 i bröstcancer eller bcr-abl i kronisk myeloid leukemi.

Ytterligare något tiotal läkemedel som blockerar tillväxtfaktorsignalering förväntas bli godkända under de närmaste 5 åren.

En serie läkemedel med principiellt nya verkningsmekanismer är också under utveckling, tex PARP-hämmare och apoptosstimulerande proteiner.

serie utsöndrade proteiner som, efter bindning till cellyte-receptorer på målcellerna, inducerar celledelning. Bland medlemmarna av denna familj finns t ex EGF (epidermal growth factor), PDGF (platelet derived growth factor) och VEGF (vascular endothelial growth factor), som i huvudsak verkar på olika celltyper (EGF: epiteliala celler; PDGF: mesenchymala celler; VEGF: endotelceller). Till skillnad från klassiska hormoner verkar dessa proteiner i huvudsak på parakrint sätt, dvs de produceras av celler som finns i närheten av målceller-na.

Den klassiska gruppen av tillväxtfaktorer verkar genom cellytereceptorer, som alla har en gemensam struktur i form av en extracellulär ligandbindande del, en transmembran-del och en intracellulär enzymatisk del med tyrosinkinase(TK)-aktivitet (Figur 1). Sammanlagt finns cirka 50 receptorlika tyrosinkinaser (RTK) och ungefär lika många intracellulära tyrosinkinaser. Figur 1 A sammanfattar den konsensusmodell som nu etablerats för att beskriva hur tillväxtfaktorer på cellens utsida kan aktivera den katalytiska intracellulära delen av RTK [2].

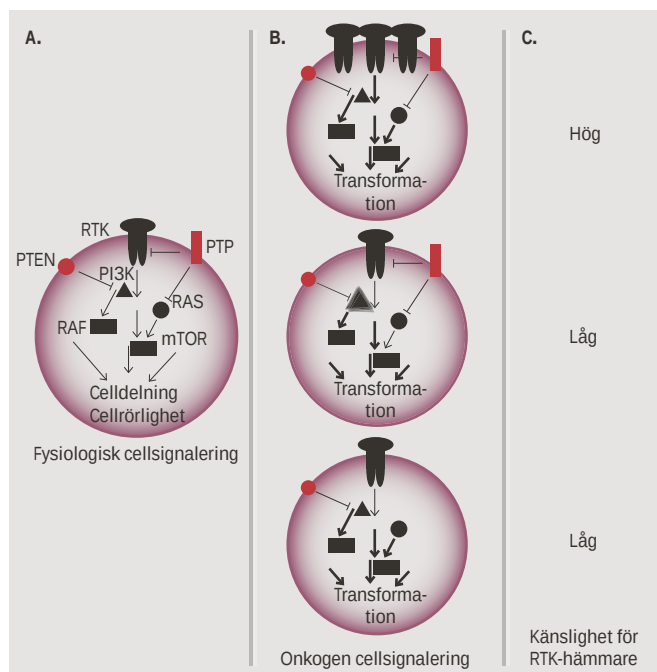
De aktiverade receptorerna startar en signaleringskaskad, som slutligen leder till DNA-syntes och celledelning. Sannolikt innefattar detta signaleringsnätverk hundratals olika proteiner som samverkar i nätverksliknande form. En mycket förenklad form av detta nätverk återges i Figur 2 A. De ingående komponenterna kan schematiskt indelas i grupper av enzymer som driver signalen framåt (t ex RAS, PI3-kinas, MAPK, RAF, mTOR) eller grupper som verkar som »bromsar« i systemet (t ex PTEN, PTP). De olika enzymerna kännetecknas också av vitt skilda enzymatiska aktiviteter som GTP-spjälkning (RAS), proteinfosforylering (RAF, MAPK, mTOR) samt proteindefosforylering (PTP), lipidfosforylering (PI3-kinas) och lipiddefosforylering (PTEN).

Tyrosinkinassignalering och cancer

Redan vid de grundläggande cellbiologiska studierna av tillväxtfaktorer och tyrosinkinaser etablerades en koppling mellan denna del av cellbiologin och tumörbiologin. Tyrosinfosforylering beskrevs första gången av Hunter 1979 i samband med analyser av virustransformerade celler. Kopplingen mellan cancer och tyrosinkinaser stärktes ytterligare när det på 1980-talet blev uppenbart att tillväxtfaktorer verkade genom tyrosinkinaser. Relevansen för human cancer blev definitivt etablerad när man kunde påvisa muterade eller amplifierade RTK (t ex HER2) och signalproteiner (t ex RAS) i DNA från humana tumörer.

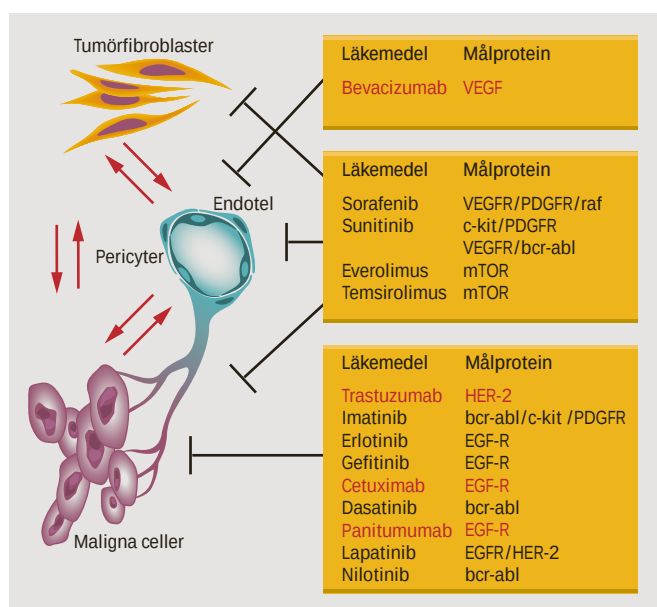
Sedan dessa tidiga studier har en mängd fynd etablerat att maligna cellers okontrollerade växt i många fall drivs genom överaktivitet i TK-signalvägar. Tre principiella fynd kan framhåvas (se också Figur 2 B).

- TK-signalvägar kan aktiveras på många olika nivåer, t ex genom aktivering av tillväxtfaktorproduktion (t ex PDGF vid DFSP [dermatofibrosarcoma protuberans]), genom aktivering av receptorer (HER2 vid bröstcancer; c-kit vid GIST [gastrointestinal stromacellstumör] eller genom aktivering av nedströms signalproteiner (t ex RAS vid kolorektal-, lung- och pankreascancer).
- Aktivering av RTK-signalering i maligna celler sker oftast genom olika genetiska mekanismer, t ex amplifiering (HER2 vid bröstcancer), punktmutationer (c-kit och EGFR [epidermal growth factor-receptor] vid GIST respektive lungcancer) eller translokationer (bcr-abl och eml4-alk vid kronisk myeloid leukemi [KML] respektive lungcancer).
- TK-signalvägar kan aktiveras genom antingen ökad signale-



Figur 2. Fysiologisk och onkogen tillväxtfaktorsignalering.

A: RTK-signalering (receptorlika tyrosinkinaser) innefattar ett nätverk av positivt (svarta) och negativt (röda) verkande proteiner. B: I många tumörer är detta nätverk stört i de maligna cellerna genom överaktivitet i de positiva komponenterna, vilket kan förekomma genom aktivering på receptornivå (övre bilden) eller genom aktivering av något intracellulärt positivt verkande protein (mittensta bilden). Nätverket kan också aktiveras genom förlust av någon av de negativa komponenterna (nedersta bilden). C: Typen av störning bestämmer känslighet för RTK-hämmare. Tumörer med aktivering på receptornivå är i allmänhet känsliga för RTK-hämmare, medan tumörer som drivs av förändringar i intracellulära komponenter är okänsliga.



Figur 3. De nya cancerläkemedlens målceller och målproteiner. Bilden listar de läkemedel som verkar på maligna celler, på endotelceller eller på flera olika celltyper. Färgkodningen identifierar antikroppar (röd text) och småmolekyler (svart text).

»En högst relevant fråga angående dessa nya läkemedel är: 'Är de bra?' Frågan påminner om det 'halvfulla' eller 'halvtomma' glaset ...«

ring från stimulerande proteiner (se ovan) eller förlust av »bromsande« enzymer (PTEN och PTP vid glioblastom).

Betydelsen av TK-signalering i tumörstroma är nu också väl-etablerad. Endotelceller, pericyter och fibroblaster är tre exempel på celltyper i tumörstroma som är beroende av tillväxtfaktorer som verkar genom RTK. VEGF är den viktigaste tillväxtfaktorn för endotelceller. Flera andra RTK-verkande tillväxtfaktorer, som FGF (fibroblast growth factor) och medlemmar av angiopoietinfamiljen, bidrar också till tumörendotel-tillväxt. När det gäller pericyter och fibroblaster är PDGF den bäst karakteriserade tillväxtfaktorn.

Godkända läkemedel riktade mot TK-signalering

Figur 3 visar 14 cancerläkemedel som introducerats de senaste tio åren och som alla verkar genom att blockera tillväxtfaktorer, RTK eller nedströms signalproteiner. I de följande styckena diskuteras dessa substanser utifrån biokemisk verkningsmekanism, målceller och målproteiner.

Olika strategier har använts för att utveckla läkemedel som blockerar tillväxtfaktorer och deras receptorer (Figur 1 B). En strategi har varit att utveckla antikroppar. Dessa kan verka genom att binda och blockera antingen en tillväxtfaktor (tex bevacizumab: VEGF) eller en RTK (tex trastuzumab: HER2; cetuximab: EGFR).

Den andra vägen har varit att utveckla »småmolekyler« som verkar intracellulärt genom att blockera den enzymatiska delen av RTK. En serie småmolekyler med en molekylvikt av cirka 500 dalton finns på marknaden; där alla verkar genom att förhindra ATP-bindning till den katalytiska delen av TK [3]. Bland dessa småmolekyler finns dels sådana som uppvisar ett smalt spektrum av målproteiner (tex lapatinib [EGFR, HER2]) och andra som blockerar ett stort antal TK (tex sorafenib och sunitinib, som blockerar medlemmar av PDGF- och VEGF-receptorfamiljerna och andra kinaser). Några »klassiskiljande« egenskaper för antikroppar och småmolekyler är listade i Figur 3.

Som framgår av Figur 3 skiljer sig de olika läkemedlen åt med avseende på målceller i tumören. Fortfarande dominerar listan av läkemedel som är riktade mot de maligna cellerna. I denna grupp är de prototypiska substanserna den HER2-riktade antikroppen trastuzumab, som används vid HER2-positiv bröstcancer, och småmolekylen imatinib, som är mest känd för de spektakulära effekterna vid KML, där bcr-abl fungerar som målprotein. Det klassiska exemplet på en TK-hämmare med effekter på icke-maligna celler är VEGF-antikroppen bevacizumab, som blockerar endotelceller i tumörkärnen.

Slutligen finns en grupp av läkemedel som på grund av sin målproteinprofil sannolikt verkar på flera celltyper samtidigt, tex sunitinib och sorafenib, och de två substanser som blockerar signalproteinet mTOR.

Angående de olika målproteinerna kan noteras att det fortfarande är endast en liten andel av onkogen tyrosinkinaser och signalproteiner som hittills validerats som målproteiner för läkemedel. Bland de totalt cirka 50 RTK är färre än 10 hittills mål för godkända läkemedel, och bland det stora antalet intracellulära signalproteiner är endast mTOR för närvaran-

de föremål för blockering. Det är sannolikt att denna handfull målproteiner kommer att fördubblas eller mångfaldigas de närmaste 5–10 åren (se också nedan om nya målproteiner bland TK-signalering).

De kliniska effekterna av TK-hämmare

En högst relevant fråga angående dessa nya läkemedel är: »Är de bra?« Frågan påminner om det »halvfulla« eller »halvtomma« glaset; svaret bestäms mycket av förväntningar och temperament. I följande stycken diskuteras ett urval av studier, som valts för att illustrera resultat som, något godtyckligt, kan beskrivas som anmärkningsvärda, goda eller måttliga.

Nästan tio år har nu gått sedan Druker publicerade de första resultaten om effekterna av imatinib vid KML. Sedan dess har flera stora studier genomförts, som på det stora hela bekräftar de förhoppningar som väcktes av de tidiga fynden. Vid 5-års-uppföljning redovisades imponerande 89 procents överlevnad [4].

Andra studier med anmärkningsvärda resultat är de som undersökt effekterna av adjuvant trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer. De första resultaten från flera randomiserade fas III-studier publicerades 2005 och visade en nästan 50-procentig minskning i uppkomst av spridd sjukdom efter tre år [5, 6]. Dessa adjuvantstudier framstår fortfarande som det bästa exemplet på att TK-hämmare kan öka långtidsöverlevnad vid en vanlig tumörtyp.

Njurcancer är en svårbehandlad tumörtyp, där mycket få framsteg noterats med klassiska cytostatika. Det har därför varit glädjande att se att flera olika nya läkemedel med anti-angiogena verkningsmekanismer visat goda effekter. Fas III-studier är rapporterade med sorafenib, sunitinib och bevacizumab. Sunitinib jämfördes med interferon-alfa i en förstalinjesbehandling och gav då en ungefärlig fördubblad tid till progress [7]. I njurcancer är andralinjesbehandlingar nu tillgängliga. I en studie publicerad 2008 redovisades att mTOR-hämmaren everolimus fördubblade mediantid till progressfri överlevnad, jämfört med placebo, bland patienter som tidigare behandlats med sunitinib eller sorafenib [8].

Ett annat exempel där TK-hämmare visat signifikanta resultat vid en notoriskt svårbehandlad tumörtyp är sorafenib för behandling av levercancer [9]. I den pivotala studien rapporterades tre månaders ökning i medianöverlevnad.

En serie studier har också gjorts vid avancerad lungcancer. Många av dessa har genomförts utan rationellt urval av patienter, och effekterna har hittills i dessa heterogena patientgrupper varit måttliga. Erlotinib registrerades som andralinjesbehandling efter en studie som redovisade en vinst i progressfri överlevnad på 0,4 månader och en totalöverlevnadsvinst på 2 månader [10]. Den första fas III-studien med bevacizumab som tillägg till kemoterapi för förstalinjesbehandling av lungcancer uppnådde 2 månaders förlängning i medianöverlevnad och 1,7 månaders vinst i progressfri överlevnad [11]. Siffrorna för den nyligen publicerade studien med EGFR-antikroppen cetuximab gav liknande resultat i form av 0,8 månaders ökad överlevnad jämfört med kontrollarmen [12].

Till samma kategori av studier med måttliga effekter får även räknas fas III-studien på pankreascancer, som genom-

»Uppenbara konsekvenser av dessa studier är att framtida diagnostik i allt större utsträckning kommer att kräva 'molekylär typning'.«

»Parallella kliniska och prekliniska studier har tydligt visat att nyttan av många av de nya läkemedlen varierar mellan olika tumörtyper.«

fördes med erlotinib och visade en överlevnadsvinst på 0,3 månader [13]. När den studien presenterades 2004 på den stora ASCO-konferensen (American Society of Clinical Oncology) beskrevs den av en provokativ kommentator som »en studie genomförd på 2000-talet, med ett läkemedel från 1900-talet på en diagnos från 1800-talet«.

Om behovet och nyttan av molekyllär patologi

Parallella kliniska och prekliniska studier har tydligt visat att nyttan av många av de nya läkemedlen varierar mellan olika tumörtyper. Två principiella huvudfynd, också illustrerade i Figur 2 C, är att

- målinriktade terapier gör störst nytta vid behandling av tumörer som uppvisar en genetisk förändring (aktiverande mutation) i genen för målprotein
- målinriktade terapier mot RTK är verkningslösa i tumörer där tillväxten drivs på grund av aktivering av »nedströms« signalproteiner, t ex aktiverande mutationer i RAS.

Angående den första principen kan noteras att de tidigare nämnda fallen av mycket goda effekter av de nya läkemedlen (trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer; imatinib vid KML) kommer från situationer, där läkemedlen används vid maligniteter som kännetecknas av genetisk aktivering av målproteinerna för trastuzumab och imatinib (HER2 vid bröstcancer och bcr-abl vid KML). En serie retrospektiva analyser från fas II- och fas III-studier ger tydligt stöd för att EGFR-hämmare, som erlotinib och gefitinib, har bäst effekter i de tumörer som uppvisar aktiverande punktmutationer eller amplifiering av EGFR-receptorn [14].

Dessa data stöds nu av prospektiva studier där man enbart rekryterat fall med denna undergrupp av lungcancer och noterat en närmast fördubbling av progressfri överlevnad jämfört med kemoterapi.

Ett annat exempel är den i somras presenterade studien med trastuzumab vid magcancer, där endast patienter med HER2-amplifiering (cirka 10 procent av alla fall av magcancer) inkluderades. Inom denna grupp noterades en robust ökning i progressfri överlevnad med 2 månader, vilket hade gått obemärkt förbi om studien gjorts på en oselektad grupp av magcancerfall.

Angående principen att målinriktade terapier mot RTK är verkningslösa i tumörer där tillväxten drivs av nedströms signalproteiner kommer de starkaste fynden från retrospektiva analyser av fas III-studier med EGFR-antikroppar vid kolorektalcancer. Flera studier har publicerats de senaste åren som visar att olika EGFR-antikroppar, använda i förstalinjesbehandling eller senare skeden, inte ger någon nytta vid den grupp av tumörer som har aktiverande mutationer i signalprotein RAS [15, 16].

Detta är tumörbiologiskt rimligt. Med den vanliga gas- och bromsmetaforen kan EGFR-antikropsbruk vid RAS-muterade tumörer liknas vid fruktlösa försök att stoppa en bil som har förgasaren fast i maxläge genom att manipulera gaspedalen.

Molekyllära studier har också varit vägledande för att förstå resistensutveckling. Ett återkommande mönster som där

synts har varit att resistens uppstår genom att tumörceller producerar varianter av det onkogen tyrosinkinaset, som inte längre blockeras av den TK-hämmare som används. Både när det gäller bruk av bcr-abl-hämmare vid KML, EGFR-hämmare vid lungcancer och c-kit-hämmare vid GIST har det varit möjligt att exploatera dessa insikter genom att utveckla andralinjesbehandlingar som överkommer denna resistensmekanism.

Uppenbara konsekvenser av dessa studier är att framtida diagnostik i allt större utsträckning kommer att kräva »molekyllär typning«. Att påskynda implementering av detta är en angelägen uppgift för onkologer och patologer.

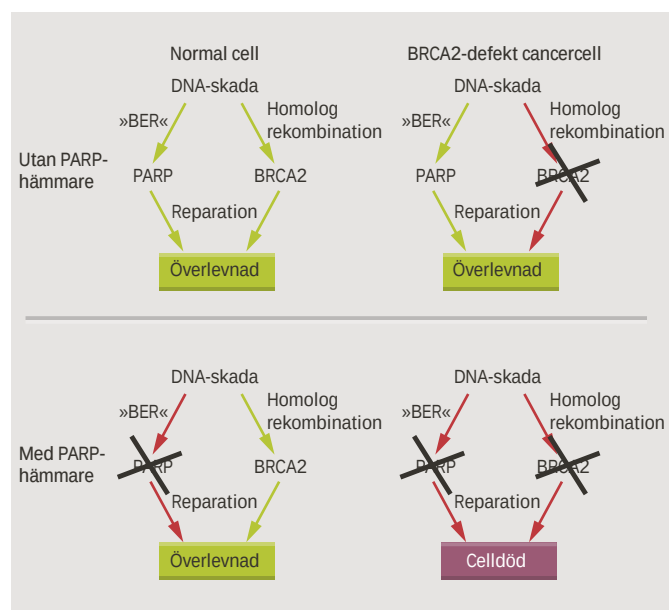
Nya målproteiner bland TK-signalerings

Som tidigare nämnts finns det cirka 50 olika tyrosinkinaserceptorer. Tumörbiologiska studier och analyser av humant tumörmaterial tyder på att de allra flesta av dessa är inblandade i tumörväxt genom att antingen stimulera de maligna cellernas växt eller bidra till expansion av olika stromaceller, t ex endotelceller, pericyter och fibroblaster. Som framgått ovan är de nu godkända läkemedlen riktade mot endast en liten andel av dessa proteiner. Ett flertal substanser riktade mot andra proteiner är nu under utveckling.

När det gäller RTK som driver de maligna cellernas växt kan tre TK framhävas. IGF-1-receptorn (insulin like growth factor-1) är en RTK mot vilken det nu finns både småmolekyler och antikroppar i klinisk prövning.

En annan RTK som undersöks som målprotein är c-met. Sedan mer än 10 år är det känt att detta tyrosinkinaset är aktiverat genom translokationer, amplifieringar eller punktmutationer vid flera olika tumörtyper. Nya data har också knutit detta enzym till lungcancer, framför allt efter utveckling av resistens mot EGFR-riktade läkemedel.

Ett tredje exempel är ALK, som ursprungligen identifiera-



Figur 4. Den molekyllära grunden för PARP-hämmares selektivitet för tumörceller. Normala celler har flera olika system för DNA-reparation (övre vänstra hörnet). När det PARP-beroende systemet blockeras kan normala celler använda sig av alternativa BrCa-beroende system (nedre vänstra hörnet). Tumörceller som saknar denna funktion förlorar sin DNA-reparationsförmåga när de exponeras för PARP-hämmare och ansamlar då DNA-skador, som ytterst leder till celldöd (nedre högra hörnet).

des som ett tyrosinkinasknutet till lymfom, men som de senaste åren kopplats också till neuroblastom och lungcancer.

Bland RTK som är viktiga för endotelceller, och som nu undersöks som målproteiner, återfinns VEGFR-3 och Tie-2. VEGFR-3 är av särskilt intresse, eftersom många studier har visat att detta enzym också är viktigt för lymfkärlsbildning. Antikroppar och småmolekyler riktade mot VEGFR-3 och Tie2 finns nu i kliniska prövningar.

Även de intracellulära signalproteinerna som förmedlar RTK-signaler framstår som mycket attraktiva kandidater för blockering (Figur 2). Hittills är det endast mTOR-hämmare som passerat fas III-stadium. Baserat på fynd, bl a presenterade vid ASCO-konferensen 2009, knyts särskilda förhoppningar till b-RAF-hämmare i melanom. Vid denna hudtumör förekommer b-RAF-mutationer i 30–50 procent av fallen. Ett annat signalprotein som ofta är aktiverat genom mutationer är PI3-kinas. Förhoppningsvis kommer de nya PI3-kinashämmare som nu utvecklas att lotsas ut till godkännande genom studier, som framför allt rekryterar patienter som har PI3-kinasberoende tumörer.

Bortom tillväxtfaktorhämmare

De läkemedel som godkänts det senaste decenniet domineras av preparat som utvecklats ur forskning som handlar om tillväxtfaktorer och cancer. Som avrundning av denna översikt kan det vara värt att notera att även andra delar av tumörbiologin nu håller på att översättas till nya läkemedel. Några exempel ges i följande avslutande stycken.

Attacker på defekt DNA-reparation. Störningar i DNA:s reparationsförmåga är ett väletablerat särdrag hos tumörceller. PARP-hämmare är en ny klass av cancerläkemedel, som utnyttjar denna egenskap hos tumörceller för att erhålla en tumorspecifik celldödande effekt. För fyra år sedan publicerades två studier i *Nature*, vilka visade att PARP-hämmare var utomordentligt aktiva i celler som förlorat tumorsuppressorgen *BrCa2* och därför förlorat förmågan till en särskild form av DNA-reparation: homolog rekombination (Figur 4). Från svenskt håll kan noteras att den svensk-engelske forskaren Thomas Helleday var huvudförfattare till ett av dessa två

pionjärarbeten [17]. Resultaten från de första större kliniska studierna med PARP-hämmare är nu rapporterade och har väckt stora förhoppningar. Det är glädjande att se att dessa nya substanser kliniskt utvärderas i selekterade patientgrupper, som valts på grund av den underliggande molekyllärbio-
gin.

Aktivering av »dödsreceptorer«. Sedan några år pågår studier med specifika substanser som syftar till att aktivera de celldödsstimulerande (apoptotiska) signalvägarna i tumör-
celler. Ett sådant signaleringssystem som är föremål för intensiv läkemedelsutveckling är det system där huvudkomponenten är en extracellulär faktor – TRAIL – som efter bindning till antingen »death-receptor 4« (DR4) eller »death-receptor 5« (DR5) leder till celldöd. De substanser som provas är antingen antikroppar som aktiverar DR4 eller DR5 eller rekombinantformer av TRAIL. Tidigare studier har visat acceptabla biverkningsprofiler. Dessa läkemedel tros komma till störst nytta när de används tillsammans med kemoterapi eller andra målriktade läkemedel.

Osteoklastblockerande antikroppar. I inledningen fram-
hävdes idén att det är rimligt att betrakta tumörväxt, och även metastasering, som en process där olika celltyper sam-
verkar. Ett exempel på en behandling som bygger på detta koncept är antikroppen denosumab, riktad mot RANKL, som för närvarande provas för att förhindra metastasering till ben. Denna process innefattar samspel mellan en mängd olika celltyper inklusive tumörceller, benbildande osteoblaster och bennedbrytande osteoklaster. Tumörceller stimulerar osteoblaster att producera RANKL, som i sin tur stimulerar bennedbrytning genom aktivering av osteoklaster. Flera studier har publicerats de senaste åren, vilka antyder att RANKL-blockering med denosumab förhindrar bildning av skelettmetastaser [18]. Fortsatta kliniska studier är att vänta.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har fått forskningsanslag från Novartis och Merck/Serrano samt arvoden som föreläsare och medicinsk rådgivare (Merck/Serrano, Novartis, Pfizer, Bayer, Imclone, Biovitrum och Roche).*

REFERENSER

1. Sjöblom T. Systematic analyses of the cancer genome: lessons learned from sequencing most of the annotated human protein-coding genes. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:66-71.
2. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 2000;103:211-25.
3. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:28-39.
4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2408-17.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-72.
6. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-84.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24.
8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372:449-56.
9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
10. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-32.
11. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-50.
12. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ram-lau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet.* 2009;373:1525-31.
13. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1960-6.
14. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:587-95.
15. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1757-65.
16. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408-17.
17. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature.* 2005;434:913-17.
18. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol.* 2009;27:1564-71.