

Áttörés a veserák kezelésében

Interjú Dr. Géczi Lajossal,
a Magyar Onkológusok Társaságának elnökével

A *New England Journal of Medicine* című rangos szakfolyóirat októberi számában két, a közelmúltban befejeződött nemzetközi klinikai vizsgálat eredményeit közölte, amelyek alapjaiban változtatják meg a veserák kezelésének eddigi menetét. Az új készítmények nem csak azért jelentenek áttörést, mert az eddigi második vonalú standard kezeléshez képest jobb eredményt mutattak, hanem mert a korábbi kezelési módoktól teljesen eltérő hatásmechanizmussal képesek befolyásolni a daganatos folyamatokat – tájékoztatott lapunknak adott interjújában Dr. Géczi Lajos, az Országos Onkológiai Intézet Kemoterápia C Belgyógyászati – Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztályának főorvosa, a Magyar Onkológusok Társaságának elnöke.

– Milyen a veserák előfordulási gyakorisága Magyarországon?

A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint Magyarországon 2010-ben nőknél 1173, férfiaknál 1562 új esetet regisztráltak. Veserák miatt nőknél 322, férfiaknál 496 haláleset következett be, azaz meghaladta a nyolcszázat a betegség következtében elhunytak száma.

– Milyen stádiumban kerülnek orvoshoz a betegek?

Az esetek majdnem fele áttétes, vagy lokálisan kiterjedt formában kerül felismerésre. Az utóbbi időben az ultrahangvizsgálatok és a különféle szűrések gyakoribbá válásával, illetve az egyéb indikációból végzett képalkotó vizsgálatok révén, véletlenszerűen fedezik fel a korai vesedaganatokat. Ebből kifolyólag – és az incidencia valós növekedése miatt – a vesedaganatok előfordulása emelkedő tendenciát mutat. A vesedaganat akkor gyógyítható meg, amikor még operálható. A nephrectomiát (veseeltávolítást) követően a betegek fele visszaesik, azaz kiújul a betegsége, vagy áttétes lesz. A távoli áttétek, vagy a lokális nyirokcsomó-áttét miatt nem operálható vesedaganat szisztémás kezelést igényel, ám mai tudásunk szerint nem gyógyítható.

TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

– Hogyan érinti a veserák kezelését az onkológiában megfigyelhető jelentős fejlődés?

Az utóbbi évtizedekben igen komoly fejlődést tapasztalhattunk a vesedaganatok kezelésében. Mivel a vese kéregállományából kialakuló daganat gyakorlatilag kemoterápiarezisztens, a kutatók újfajta kezelési módszereket kerestek. A korábbi tüneti kezelésekhöz képest előrelépést jelentett az 1980-as évek elején bevezetett immunterápia. Az immunterápiát – az interferont és az interleukint önmagában, illetve egymással, vagy kemoterápiás szerekkel kombinálva –

meglehetősen hosszú ideig használtuk a vesedaganatok kezelésében, ám kevésbé bizonyultak hatékonyak, és alkalmazásuk során gyakran toxikus hatás lépett fel. Az interferon alapú immunterápia mellett előbb-utóbb progresszió alakult ki, ezért váltásra volt szükség.

Az igazi áttörést a vesedaganatok kezelésében az ún. célzott kezelés jelentette, ami annak révén vált lehetővé, hogy megismertük a daganat kialakulásának és progressziójának molekuláris hátterét. Ennek egyik útvonala a neo-angiogenezis, amelynek során bizonyos faktorok túltermelése segíti a malignus transzformációt és progressziót, ugyanakkor ér-újráképződést indít el. A célzott kezelés egyik célpontja ezért az ér-újráképződésének a gátlása. A daganat ugyanis, miután elér egy bizonyos méretet, nem képes továbbfejlődni, ha nincs saját érhálózata. Ezt a folyamatot gátolja a célzott kezeléseket egy része. Az első ilyen szerünk a sunitinib volt, amely az interferonnal szemben Fázis III vizsgálatban hatásosabbnak bizonyult, ezért standard első vonalú kezeléssé vált. A jelenleg érvényes finanszírozási protokoll szerint hazánkban az említett szer mellett a pazopanib alkalmazható első vonalban. Európában és Amerikában az interferon továbbra is adható bevacizumabbal kombinálva, Magyarországon azonban ez a kombináció nem szerepel a finanszírozási protokollban. Második vonalbeli kezelésként alkalmazható volt az everolimus is, amely már nem csak a neo-angiogenezist gátolja, hanem egy teljesen más mechanizmus, az ún. mTOR jelátvivő út blokkolásán keresztül fejt ki hatását. Második vonalban adható a sorafenib, amely nem csak a sejt jelátvitelét, hanem az ún. BRAF-szintézist is gátolja, ezáltal ez a készítmény kettős támadáspontú. Második vonalbeli standard kezelésként jön szóba ezen kívül még a hazánkban finanszírozott axitinib. Összefoglalva az elmondottakat, a világos sejtes vesedaganatok standard kezelése az első generációs VEGF (vascular endothelial growth factor) tirozinkináz-gátló (TKI) és az mTOR-gátló készítményeken alapszik.

– Milyen prognosztikai beosztás alapján választható meg a gyógyszeres kezelés?

A szisztémás kezelés során a Motzer-féle prognosztikai rendszert vesszük alapul. Ezt a beosztást még az immunkezelések idején határozták meg, de a klinikai gyakorlatban és az újabb vizsgálatokban ma is használatos. Az újabb, Heng-féle beosztás a célzott kezelést kapó betegek klinikai adatainak részletes értékelésén alapul. Figyelembe veszi a nephrectomia megtörténtét, az áttét lokalizációját, a szervi érintettséget és a laboratóriumi paramétereket – a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számát – is. Mindezek alapján jó és közepes prognózisú betegeknél első vonalban sunitinib, vagy pazopanib, szelektált esetekben interferon, rossz prog-

nózis esetén temsirolimus alkalmazása javasolt. Az everolimus alkalmazása TKI-kezelés után indokolt. Második vonalban sunitinib kezelés után axitinib vagy everolimus, pazopanib terápia után everolimus alkalmazható. Interferon terápiát követően sunitinib, sorafenib, pazopanib vagy axitinib adása egyaránt kezelési alternatíva lehet. Harmadik, vagy többedik vonalban jelenleg finanszírozott készítmény nincs. Rossz prognózisú betegeknél a temsirolimus adása után már nincs lehetőség második vonalbeli kezelésre. A nem finanszírozott kezelési vonalakban a betegek klinikai vizsgálatba történő bevonása ajánlott.

A GYÓGYSZERES KEZELÉS ÚJ LEHETŐSÉGEI

– Milyen változások történtek a kezelésben az újfajta immunkészítmények megjelenésével?

Az első vonalbeli kezelésben nem történt érdemi módosulás, a második vonalban viszont jelentős változás következett be. Ahogy az imént említettem, a kezelési standard eddig az everolimus volt, ami alapjaiban változott meg két új tanulmány tükrében.

Az Európai Onkológus Társaság (European Society for Medical Oncology, ESMO) 2015-ös kongresszusán mutatták be egy új készítmény, a nivolumab Fázis III multinacionális, randomizált klinikai vizsgálatát, amelyben számos ország onkológiai centruma vett részt. Ebben a tanulmányban a nivolumab hatékonyabbnak bizonyult az eddigi standard második vonalban alkalmazott everolimusnál. A nivolumab az immunterápia új gyógyszere, egy teljes mértékben humanizált immunglobulin (IgG4), amely megszünteti azt a gátlást a daganat mikrokörnyezetében, ami miatt a daganat körül lévő fehérvérsejtek (limfociták) nem tudják elpusztítani a daganatsejteket. Normális körülmények között a daganatot körülvevő limfociták révén a szervezet felismeri a testidegen szövetet. A daganat azonban a PD-1 rendszeren keresztül képes megkerülni az immunrendszert. A PD-1 receptorhoz kötődik a ligandja, ezáltal gátolt az immunválasz a daganat mikrokörnyezetében, és immuntolerancia alakul ki a daganattal szemben. A nivolumab egy PD-1-gátló molekula – más néven PD-1 checkpoint inhibitor –, amely leköti az említett gátló mechanizmust a PD-1 receptoron keresztül. Ennek következtében megszűnik a gátlás, és a fehérvérsejtek, amelyek felismerték idegenként a daganatot, el tudják pusztítani azt. Ez a készítmény nem csak azért jelent áttörést a vesedaganat kezelésében, mert az eddigi második vonalú standardkezeléshez képest jobb eredményt mutatott, hanem azért is, mert új immunterápiás eszköz a daganat másodvonalbeli kezelésében.

– Van rá esély, hogy a nivolumab terápia bekerüljön az első vonalbeli kezelési lehetőségek körébe?

Mivel második vonalban a nivolumab hatékonyan bizonyult, a jelenlegi klinikai vizsgálatok már az első vonalban folynak. A mi intézetünk is részt vesz ebben a tanulmányban, amely 2017 végére fejeződik be, eredményei pedig 2018 elejére várhatóak. Annyit már bizonyosan tudunk, hogy a nivolumab a teljes túlélés tekintetében 25 hónap túl-

élést igazolt, szemben az everolimus 19,6 hónapos túlélésével. Ez azt jelenti, hogy létezik jobb kezelési forma az eddigi második vonalú standardkezelésnél, az everolimusnál. A vesedaganat második vonalbeli kezelése tehát teljesen átalakult, hiszen az eddigi – korábban összegzett – kezelési standardok megváltoznak az új immunterápiás lehetőségnek köszönhetően.

– Milyen eredmények születtek a nivolumab hatékonyságát illetően?

A nivolumab klinikai hatékonysága 25 százalékosnak bizonyult az everolimus 5 százalékos hatékonyságával szemben. A progressziómentes túlélés 4,6 hónap volt a nivolumab esetében, és 4,4 hónap az everolimus esetében, ami nem számottevő eltérés, azonban mégis különbséget jelent, hiszen a vizsgálatnak most már van egy olyan betegcsoportja, amelyik hosszú túlélővé válhat. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt, ami annyira pozitívnak bizonyult, hogy bekerülhetett a New England Journal of Medicine nevű igen rangos szakfolyóiratba, röviddel az ESMO kongresszuson történt prezentációját követően. Azzal tehát, hogy megjelent R. J. Motzer és munkatársai közleménye, gyakorlatilag átíródott a világos sejtes veserák második vonalbeli kezelése.

– Miről szól a másik jelentős tanulmány?

A másik vizsgálat is egy új hatásmechanizmusú terápiát, nevezetesen a cabozantinibet hasonlította össze második vonalban az everolimusszal. Egyre többet tudunk arról, hogy az első vonalbeli kezelés után kialakuló rezisztenciának mi az oka. A cabozantinib nevű célzott kezelés ezekre a mechanizmusokra képes hatni azáltal, hogy azokat a biológiai folyamatokat blokkolja, amelyek felelősek a rezisztencia kialakulásáért. A rezisztencia az ún. MET és AXL jelátviteli útvonalakon alakul ki, ezeket képes gátolni a cabozantinib nevű tirozinkináz-gátló szer. Ebben az a novum, hogy a már kialakult rezisztencia ellen új célzott kezelést tudunk adni, ami azt jelenti, hogy – bár a célzott kezelésnek is változatlan a jogosultsága – most egy olyan molekula van a kezünkben, amely a rezisztencia kialakulása után hatékonyabb, mint a standard második vonalú kezelések.

A készítmény Fázis III, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálatának eredményeit az Európai Onkológus Társaság (European Society for Medical Oncology, ESMO) plenáris ülésén prezentálták. Ezt megelőzően a New England Journal of Medicine már közlésre befogadta T. K. Choueiri és munkatársai praxisváltó publikációját. A vizsgálatba bevont 658 veserákos beteg egyik csoportja cabozantinibet, a másik everolimust kapott. A progressziómentes túlélés 7,4 hónap volt a cabozantinib javára az everolimus 3,8 hónapos túlélésével szemben, ami statisztikailag jelentős különbségnek számít. A progressziómentes túlélés megnövelésével a cabozantinib 42 százalékkal csökkentette a halálozás rizikóját. Az objektív válaszarány (klinikai hatékonyság) 21 százalék volt a cabozantinib javára, az everolimus 5 százalékos válaszarányával szemben. A cabozantinib jobbnak tűnik a teljes túlélés tekintetében is, de a végleges eredmények kiértékelésére még várni kell. A köztes adatok alap-

ján arra lehet számítani, hogy a cabozantinib a teljes túlélést tekintve is statisztikailag jobb adatokat fog produkálni, de ennek részleteit egy későbbi közleményből ismerhetjük majd meg. Mindezek tükrében elmondható, hogy a veserák második vonalbeli kezelésében egy másik új standard terápiás lehetőség is a kezünkbe került, amely hatékonyabb, mint az everolimus.

– Hogy áll jelenleg a két új terápia hazai finanszírozása?

A két új készítmény dokumentációs anyaga most kerül a Technológia Értékelő Bizottság (TÉB) elé. Mivel Fázis III vizsgálatokról van szó, tehát a legmagasabb szintű (1/a) evidenciák állnak rendelkezésre, jelentős tudományos eredményekről beszélhetünk, amelyeket reményeink szerint pozitívan fog értékelni a bizottság. Az, hogy a TÉB értékelését követően tudja-e finanszírozni a társadalombiztosító az új gyógyszereket, azon múlik, hogy mennyi lesz a készítmények ára. Két olyan gyógyszerrel van szó, amelyek egyértelműen azt mutatják, hogy a vesedaganatok kezelésében óriási előrelépés történt. Ez azért is fontos, mert 2012 és 2015 között nem jelent meg egyetlen új készítmény sem a vesedaganatok terápiás palettáján.

– Milyen mellékhatásokkal kell számolni az új készítmények alkalmazása során?

Az új immunterápiáknál az immunrendszer fokozott működésével kapcsolatban merülhetnek fel mellékhatások. Az immunválasz gátlásának megszűnésével autoimmun jellegű kórképek alakulhatnak ki, például a pajzsmirigy, a tüdő, a máj és az agyalapi mirigy gyulladásos elváltozásai. Az újfajta célzott kezelés mellékhatás-profilja hasonló, mint az eddigieké, azaz leggyakrabban fáradékonyság, bőrkütiés és a vérnyomás megemelkedése fordul elő. Több közlemény leírja – mi is készülünk megjelentetni egy ilyen tárgyú publikációt –, hogy ha a célzott kezelés során súlyosabb mellékhatások jelentkeznek, akkor nagy valószínűséggel jobban fog hatni a gyógyszer. Nyilvánvaló, hogy figyelembe kell venni a mellékhatások súlyosságát és különös gondossággal kell eljárni a kezelésükkor, hiszen ez az immunterápia alfája és omegája. Mivel azonban az immunterápia számunkra teljesen új terület a vesedaganat kezelésében, a mellékhatások felismerését és kezelését most tanuljuk.

– Ha az immunterápia az eddigiektől teljesen eltérő útvonalon fejt ki hatását, akkor vélhetően a kezelés eredményességének értékelése is más logika mentén történik, mint a hagyományos kemoterápiáé.

Így van. Az immunterápia során az ún. hagyományos RECIST kritériumok nem alkalmazhatók. Az immunológiai kezelések során a kiválasztott target vagy non-target lézió teljesen eltűnhet, komplett remisszió alakulhat ki. Más esetekben a daganat mérete lényegesen nem változik, a betegség stabilizálódik. Ha a daganatos lézió több mint 30 százalékkal növekszik, vagy új lézió jelenik meg, azt a hagyományos RECIST kritériumok szerint a terápia hatástalanságának jeleként kellene értékelni. Figyelembe kell azonban venni, hogy az immunterápia során bizonyos daganatos elváltozások az immunválasz következtében átmenetileg nő-

hetnek, de nem feltétlenül azért, mert a daganat növekszik. Az immunsejtek ugyanis körbeveszik a daganatot és támadást indítanak ellene – ezt a folyamatot nevezzük pseudo-progresszióknak. Ha ebben a fázisban kivennénk és kettévágnánk a daganatot, azt látnánk, hogy egyharmadát a daganatellenes sejtek teszik ki. Éppen ezért az így reagáló betegek túlélése jelentősen javul, ilyenkor is célszerű folytatni a kezelést. Hasonló a helyzet új lézió megjelenésekor is, ami annak a következménye, hogy az addig nem látható, kisméretű elváltozás mérhetővé válik az immunreakció következtében. Olyan esetet is megfigyeltek, amikor egy betegben bizonyos elváltozások mérete csökkent, vagy el is tűnt, míg más lézió mérete növekedett, vagy új jelent meg. Az elmondottak miatt szükségessé vált és jelenleg már folyamatban van egy újfajta kritériumrendszer kidolgozása.

ÚJ KUTATÁSI IRÁNYOK

– Milyen irányba mutatnak a jelenleg zajló kutatások?

A veserák immunogén daganat, ezért az intenzíven zajló tudományos kutatások előterében a betegség immuno-onkológiai megközelítése áll. Folyamatban van egy olyan klinikai vizsgálat, amelyben kétféle immunterápiás készítményt kombinálnak standard elsővonalú kezeléssel. Egy másik tanulmány nem csak az immunmechanizmuson alapuló készítményeket vizsgálja, hanem a dendritikus sejtekkel történő manipulációt is. Ez a klinikai vizsgálat várhatóan jövőre fog befejeződni és információt szolgáltatni számunkra egy újabb lehetséges beavatkozási irányról. Ennek lényege, hogy kiválasztják a beteg véréből azokat a sejteket (monocitákat), amelyeket összekapcsolnak a daganatspecifikus antigénnel, majd azt visszajuttatva a szervezetbe aktiválják a sejt immunválaszt. Kétségtelen, hogy a procedura az eddigi eljárásoknál sokkal bonyolultabb, hiszen plazmaferezissel ki kell nyerni a vérből a monocitákat, majd a folyamat végeredményeképpen érett dendritikus sejteket vissza kell juttatni a beteg szervezetébe. Emiatt a dendritikussejt-vakcina előállításra eszközigenyesebb, és valószínűleg drágább is, mint az egyéb készítményeké. Ha viszont valóban hatékonyak bizonyul, akkor elképzelhető, hogy ez lesz a veserák kezelésének első vonalbeli standardja. Nyilvánvaló, hogy azokat az autoantitesteket, amelyeket a korábban említett PD-1, vagy PD-1L ellen használunk, sokkal egyszerűbb alkalmazni.

Fontos megemlíteni az ASCO kongresszuson bemutatott másik vizsgálatot (IMA) is, amelynek első fázisában intézetünk is részt vett. Ennek a végleges eredménye negatív lett, ami arra nézve szolgáltatott információt, hogy nem minden immunmanipulációs technika alkalmas a vesedaganatok kezelésére.

– Történt-e előrelépés a biológiai markerek tekintetében?

Komoly probléma a vesedaganatok kezelésében, hogy nem állnak rendelkezésünkre azok a biológiai markerek,

amelyeket vizsgálva meg tudjuk jósolni, hogy egy adott gyógyszer eredményesen fog-e hatni meghatározott daganattípusban. Ha megtalálnánk a biológiai markereket, akkor egyénre és tumorra szabva tudnánk adni a kezelést a betegek számára. Jelenleg erre még nincs lehetőségünk, ezért intenzív kutatások folynak annak érdekében, hogy az immunterápia alkalmazása során felkutassák azokat a markereket, amelyek megmutatják, hogy melyik az a betegcsoport, amelyikre kedvezően fog hatni az immunterápia. A molekuláris és genetikai szinten zajló kutatások különféle génpaletták vizsgálatával próbálják meghatározni azt a betegcsoportot, amelyikben a kezelés hatékony lehet. Tehát azt kell mondanom, hogy óriási haladásnak számít az említett két új gyógyszer bemutatása, viszont a biológiai markerek tekintetében nem történt előrelépés, ami nagy hiányossága a daganatok kezelésének.

– A veserákon kívül milyen daganattípusokban bizonyul hatásosnak az immunterápia?

Az immunterápia egyre több területen alkalmazható, a veserákon kívül például melanómában, a tüdő, a húgyhólyag és a gyomor rosszindulatú daganataiban is. Megfigyelések szerint azok a daganatok reagálnak jól az immunterápiára, amelyekben sok a mutáció, mivel a korábbiakhoz képest eltérő, újabb és újabb antigének alakulnak ki, amelyek révén támadható a daganat. A jelenleg zajló kutatások azt vizsgálják, hogy a daganatok környezetében milyen gátló mechanizmusok működnek. Ilyen például a melanómában a CTLA-4, vagy a már említett PD-1 és PD-1L a veserákban. Az eddigi tudományos eredmények azt mutatják, hogy az antitestek révén az immungátlás gátlásával képesek vagyunk aktiválni az egész immunrendszert, és mindennek eredményeképpen hatásosan védekezni a tumorok ellen.

Boromisza Piroska

NÉVJEGY



Dr. Gécz Lajos PhD klinikai onkológus, farmakológus és belgyógyász szakorvos

Az általános orvosi diplomát 1980-ban a Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerezte meg. Az egyetem befejezése után 1980-ban Nagykanizsán a Városi Kórház II. Belgyógyászati osztályán kezdett dolgozni. 1985-ben a Pécsi Orvostudományi Egyetemen belgyógyászatból tett szakvizsgát. Az Országos Onkológiai Intézet Kemoterápiás Osztályára 1988-ban került, ahol Prof. Dr. Eckhardt Sándor vezetése alatt ismerte meg a klinikai onkológia és klinikai farmakológia alapjait. Klinikai onkológiából 1991-ben a HIETE Klinikai Onkológiai Tanszékén tett szakvizsgát. 1991. december 1. és 1992. december 1. között Párizsban az ARC (Association pour la Recherche sur le Cancer) ösztöndíjasaként dolgozott, majd 1995-ben klinikai farmakológiából tett

szakvizsgát. 1998-2000 között ösztöndíjasként a franciaországi Lyonban, a Léon Bérard Onkológiai Centrumban dolgozott, és a Claude Bernard Egyetemen egyéves speciális onkológiai képzésén vett részt. „Clinical Prognostic Factors and Investigation of Chemoresistance in Testicular Cancer” címmel 2004-ben a szegedi Szent-Györgyi Albert Tudományegyetemen PhD minősítést szerzett. Jelenleg az Országos Onkológiai Intézet Kemoterápia C Belgyógyászati – Onkológiai és Klinikai Farmakológiai osztályán dolgozik, 2012. február 1-jétől osztályvezető főorvosként. 2011-től a Gyógyszerterápiás Központ vezetője. Tagja a Magyar Onkológusok Társaságának (MOT), a Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társaságának (MAGYOT). 2007-től a Magyar Onkológusok Társaságának elnökségi tagja, 2010-től 2012-ig a MAGYOT elnöke volt. 2012-től a MOT elnöke. 2012 júniusától az Onkológiai és Sugárterápiás Tagozat Tanácsának titkára, a gyógyszerterápiás bizottság elnöke. Az Egészségügyi Tudományos Tanács tagja 2011-től.

EESZT = Karabiner az e-Egészségügyben

Eljött az ideje, hogy a TIOP 2.3.2 projektzáró rendezvényének keretei között 2015.10.16-án átadhattuk a magyar e-Egészségügy új távlatait megnyitó informatikai fejlesztést, az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Teret (EESZT). A kor eHealth kihívásai a legmagasabb szintű technikai, adatbiztonsági és adatvédelmi megoldásokat követelik meg. Elengedhetetlen, amint a hegymászásban is, egy összefogó kapocs, egy karabinerként működő központi rendszer, amely a legnagyobb erőpróbát is kiállva megteremti az alapot az egészségügyi szolgáltatók együttműködéséhez.

A 2,1 milliárd forintos európai uniós támogatásból megvalósított EESZT egy központi, nagy megbízhatóságú és jól skálázható platform, mely több síkon is összefogó kapocsként funkcionál. A semmiből létrehozni egy ilyen rendszert, túl nagy feladat lett volna, ami nemcsak a rengeteg buktató miatt, hanem a projekt megvalósítási idejének rövidsége miatt is lehetetlen vállalkozás lenne.

Folytatás a 33. oldalon