

## Újdonságok az urológiai daganatok gyógyszeres kezelésében

Interjú Dr. Géczi Lajossal, az Országos Onkológiai Intézet klinikai igazgatóhelyettesével

**Az immunterápia egyre több területen alkalmazható az onkológiában, újabb és újabb immunmanipulációs technikák válnak alkalmassá a tumorok elleni védekezésre. Arról, hogy a közelmúltban milyen előrelépés történt a vese- és urotheliális daganatok kezelésében, Dr. Géczi Lajos klinikai onkológus, farmakológus és belgyógyász, az Országos Onkológiai Intézet klinikai igazgatóhelyettese tájékoztató lapunknak adott interjújában.**

### VESEDAGANATOK

**– Milyen a veserák előfordulási gyakorisága Magyarországon?**

A vesedaganat az összes rosszindulatú daganat 2-3 százalékát képezi. 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.

**– Hogyan alakult át a szisztémás kezelés az elmúlt években?**

A vesedaganat egyik jellemzője, hogy rezisztens a kemoterápiára és relatíve a sugárterápiára is. A korábbi tüneti kezelésekre képest előrelépést jelentett az 1980-as évek elején bevezetett immunterápia. Az interferont és az interleukint önmagában, illetve egymással, vagy kemoterápiás szerekkel kombinálva meglehetősen hosszú ideig használtuk a vesedaganatok kezelésében, ám kevésbé bizonyultak hatásosnak, és alkalmazásuk során gyakran toxikus hatás lépett fel. A világos sejtes vesedaganatok kezelésében az utóbbi 10-15 évben jelentős eredmények születtek. Az első igazi

áttörést az ún. célzott kezelés jelentette, ami annak révén vált lehetővé, hogy megismertük a daganat kialakulásának és progressziójának molekuláris hátterét. A világos sejtes vesedaganatok standard kezelése ma a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF), illetve az mTOR-gátló készítményeken alapszik.

Ugyanakkor a másodvonalbeli kezelésben alkalmazható gyógyszerek sorába újfajta terápiák kerültek be. Egyikük az immunrendszerre ható nivolumab, amely a vizsgálatok során hatásosabbnak bizonyult az eddigi második vonalú standardkezeléshez, az everolimushoz képest. A PD-1-gátló nivolumab az immunterápia új gyógyszere, egy teljes mértékben humanizált immunglobulin (IgG4), amely megszünteti azt a gátlást a daganat mikro környezetében, amely miatt a daganat körüli fehérvérsejtek nem képesek 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 kötődő ligandja, gátolja az immunválaszt a daganat mikro környezetében, így 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. A nivolumab Magyarországon is hozzáférhető, egyedi méltányossági kérelem alapján másodvonalban.

A másik, szintén új hatásmechanizmusú terápia, amely belépett a másodvonalbeli kezelésbe, a cabozantinib nevű tirozin-kináz-gátló (TKI) gyógyszer. A cabozantinib az első vonalbeli kezelés után kialakuló rezisztenciára képes hatni azáltal, hogy azokat a biológiai folyamatokat blokkolja, amelyek felelősek annak kialakulásáért. Magyarországon még nem hozzáférhető, bár mind a progressziómentes túlélés, mind az átlagos túlélés tekintetében pozitív eredményt hozott az everolimushoz képest.

**– Számíthatunk egyéb újdonságra is a közeljövőben?**

Újabb és újabb készítményeket vizsgálnak második, illetve harmadik vonalban. Intézetünk is részt vett egy most lezárult, harmadik vonalbeli kezelésre vonatkozó klinikai vizsgálatban. Ezen túlmenően törekvéseket látunk arra nézve is, hogy a betegek minél hamarabb, már az első vonalban megkaphassák az egyébként második vonalban hatékony készítményt. Az ezt célzó klinikai vizsgálatokban a standard első vonalbeli kezeléssel kombináltan adják az immunterápiát. Nyilvánvaló, hogy amennyiben ezek a klinikai vizsgálatok pozitív eredménnyel zárulnak, alapjaiban fogják megváltoztatni

latni az első vonalbeli kezelést, egyben a vesedaganat kezelésének finanszírozási protokollját is. A legújabb eredmények az Amerikai Onkológus Társaság (American Society of Clinical Oncology, ASCO) ez év júniusában megrendezésre kerülő kongresszusán, illetve az Európai Onkológus Társaság (European Society for Medical Oncology, ESMO) szeptemberi kongresszusán várhatóak. Mindemellett egyéb immunterápiás készítmények alkalmazásával is próbálkoznak jelenleg zajló klinikai vizsgálatok keretében csakúgy, mint a kétféle immunterápia kombinációjának a standard elsővonali kezeléssel történő összehasonlításával.

### **– Milyen mellékhatásokkal kell számolni az új készítmények alkalmazása során?**

Az újfajta immunterápiák mellékhatás-profilja sokkal kedvezőbb, mint az eddigi célzott kezeléseké, így a betegek toleranciája is jobb. Az új immunterápiáknál az immunrendszer fokozott működésével kapcsolatban merülhetnek fel mellékhatások. Az immunválasz gátlásának megszűnésével autoimmun jellegű kórképek alakulhatnak ki. Mivel az immunterápia teljesen új terület a vesedaganat kezelésében, a mellékhatások felismerését és kezelését meg kell tanulni. Az eddigi klinikai vizsgálatokban résztvevő vizsgálóhelyek már rendelkeznek tapasztalattal ezen a téren, azonban a bevezetést követően az összes, azokat alkalmazó onkológiai centrumnak fel kell készülnie az újfajta mellékhatások kivédésére.

### **– Manapság egyre többet hallani a tumorvakcinációról. Lehet szerepe ennek a megközelítésnek a veserák kezelésében?**

Előrehaladott immunológiai kutatások zajlottak a tumorvakcináció területén is. Az eddig elvégzett vizsgálatok egyelőre olyan áttörő eredményt nem hoztak, amely alapjaiban változtatná meg a standard kezelést. Két új és ígéretes vizsgálatot érdemes megemlíteni, amelyek eredményei egyelőre nem voltak pozitívak, ám válogatott betegcsoportban további vizsgálatokat érdemelnek. Kiderült az is, hogy az eddig alkalmazott célzott kezeléseknél is van immunológiai hatása, amelyet az immunterápiával kombinálva eredményesen ki lehet használni a kezelés megválasztása során. Az immunterápia újfajta lehetőségeit és a jelenleg folyamatban levő első vonalás fázis III vizsgálatokat egy rövidesen megjelenő, összefoglaló közleményben fogjuk ismertetni a Magyar Onkológia folyóiratban.

## **HÚGYHÓLYAG ÉS PROSZTATADAGANATOK**

### **– Történt-e a veserák kezelésében tapasztalt fejlődéshez hasonlítható előrelépés a kilencedik leggyakoribb daganattípusként számon tartott húgyhólyagdaganatok terápiájában?**

Az urotheliális húgyhólyagdaganatok kezelésében forradalmi változásról számolhatunk be. Az új immunterápiás készítményekkel végzett vizsgálatok számos esetben pozitív eredményt adtak fázis II vizsgálatokban, és egy fázis III klini-

kai vizsgálatban is. A hólyagdaganatokkal kapcsolatos vizsgálatok két irányban zajlanak. Egyrészt a ciszplatin kezelés utáni progresszióban vizsgálják az immunterápia hatását. Ennek azért van különös jelentősége, mert ebben a betegcsoportban a második vonalban alkalmazott kemoterápiának igazán nagy, átütő hatása nincsen, bár kevés túlélési előnyt jelent, mellékhatások mellett. Azt látjuk, hogy a jelenlegi vizsgálatok az immunológia területén sokkal jobb eredményeket hoztak, jóval kedvezőbb mellékhatás-profil és életminőség mellett a platina alapú kezelés alatt vagy után progrediáló betegek számára. A húgyhólyagdaganat második vonalú kezelésében az atezolizumab, az avelumab, a pembrolizumab és a nivolumab pozitív eredményeket hozott fázis II vizsgálatban, amelyek alapján az amerikai gyógyszerhatóság (FDA) általi befogadásuk már megtörtént urotheliális tumor indikációban, platina alapú kezelés alatt vagy azt követő progresszióban. A készítmények EU-s törzskönyvezési kérelmezése folyamatban van. További érdekes kutatási terület azon betegek csoportja, akiknek ciszplatin tartalmú kemoterápia nem adható. A negyedik stádiumú húgyhólyagdaganatban szenvedő betegek csaknem fele alkalmatlan a platina bázisú kezelésre, túlélésük mindössze 6-9 hónapra tehető. Ezeknél a betegeknél a gyógyszeres kezelés lehetőségei mindezidáig meglehetősen korlátozottak voltak. A legújabb klinikai vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy az immunterápia az ő esetükben is hatékony lehet.

### **– Az urotheális daganatokban alkalmazható újfajta immunterápiás készítmények hasonló útvonalon hatnak, mint a veserák kapcsán említett szerek?**

Pontosan. Két fő típusuk került fókuszba: a jelentősebb immunellenőrző pontokra, vagyis a PD-1-re és PD-L1-re, valamint a CTLA-4-re ható készítmények. Az immunkezelés – hasonlóan a veserák kapcsán elmondottakhoz – úgy hat, hogy a gátlás gátlásával megszünteti a daganat által képzett blokkot, így fokozva az immunrendszer aktivitását.

### **– Ahogy a veserákban, úgy a húgyhólyagdaganatokban is lehetséges a különféle immunterápiák kombinált alkalmazása?**

A húgyhólyagdaganatok kezelésében – a veserákhoz hasonlóan – szintén felmerült a különféle hatékonyságú immunterápiák kombinálásának lehetősége. További vizsgálatok zajlanak az immunterápia kemoterápiával történő kombinálása terén is. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei nagy valószínűséggel meg fogják változtatni az urotheliális daganatok kezelési stratégiáját, olyannyira, hogy az immunterápia vélhetően a standardkezelés része lesz a lokálisan előrehaladott, illetve áttétes húgyhólyagdaganatok esetében. Ugyanakkor már folyamatban vannak a felületes húgyhólyagdaganatok immunterápiájával kapcsolatos klinikai vizsgálatok is. A BCG régóta használt készítmény a felületes húgyhólyagdaganatok kezelésében. A klinikai vizsgálatok eddigi eredményei alapján a BCG és az immunterápia kombinálása nagy valószínűséggel további előrelépést hozhat ezen a területen.

### – A prosztatarák gyógyszeres kezelését is megváltoztathatja az immunmoduláció?

A prosztataadaganatok immunterápiájával kapcsolatban egyelőre nem tudunk átütő sikerekről beszámolni. Történtek vakcinás kísérletek, ám ezek negatív eredménnyel zárultak.

Úgy látjuk, hogy az újabb immunterápiás készítményekkel jó eredményt érhetünk el a prosztataadaganatok kezelésében is, az ezzel kapcsolatos klinikai vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak.

*Boromisza Piroska*

### NÉVJEGY



**Dr. Gécz Lajos** általános orvosi diplomáját 1980-ban a Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerezte meg. 1980-ban Nagykanizsán a Városi Kórház II. Belgyógyászati osztályán kezdett dolgozni. 1985-ben a Pécsi Orvostudományi Egyetemen belgyógyászatból tett szakvizsgát. 1988-ban került az Országos Onkológiai Intézet Kemoterápiás Osztályára.

Klinikai onkológiából 1991-ben a HIETE Klinikai Onkológiai Tanszékén tett szakvizsgát. 1991 decemberétől egy éven át a párizsi ARC (Association pour la Recherche sur le Cancer) ösztöndíjasaként dolgozott. 1995-ben klinikai farmakológiából szakvizsgát tett. 1998-2000 között ösztöndí-

jasként a franciaországi Lyonban, a Léon Bérard Onkológiai Centrumban dolgozott, és a Claude Bernard Egyetemen egy éves speciális onkológiai képzésén vett részt. 2004-ben a szegedi Szent-Györgyi Albert Tudományegyetemen PhD minősítést szerzett. Jelenleg az Országos Onkológiai Intézet (OOI) Kemoterápia C Belgyógyászati – Onkológiai és Klinikai Farmakológiai osztályán dolgozik, 2012. február 1-jétől osztályvezető főorvosként, jelenleg az OOI klinikai igazgatóhelyettese. 2011-től a Gyógyszerterápiás Központ vezetője. Tagja a Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társaságának (MAGYOT), melynek 2010-2012 között elnöke volt. Tagja, 2007-től elnökségi tagja, 2013-tól 2015-ig elnöke a Magyar Onkológusok Társaságának. 2011-től az Egészségügyi Tudományos Tanács tagja.

## Új lehetőségek a perifériás idegrendszeri megbetegedések diagnózisában

**A betegellátásban azonnal hasznosuló vizsgálatokat végez a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika Nemzeti Agykutatási Program (NAP) B alprogramja keretében működő kétfős kutatócsoportja.**

Dr. Arányi Zsuzsanna egyetemi docens, a kutatócsoport vezetője és Dr. Csillik Anita egyetemi tanársegéd, PhD-hallgató a perifériás idegrendszer megbetegedéseit ultrahanggal és elektrofiziológiai módszerekkel (elektromiográfiával) együttesen vizsgálja, külföldi munkatársakkal is együttműködve. Az új, kombinált diagnosztikai eljárás jobb gyógyulási esélyt jelent a betegek számára, mivel jelentősen javítja a diagnosztikus érzékenységet, és megmutatja azt is, hogy mikor van szükség műtétre a bénulás, illetve a funkcióromlás kezelésére. A kutatók a NAP B program eredményeit több hazai és nemzetközi szaklapban közzölték, így például a Muscle and Nerve, valamint a Clinical Neurophysiology című folyóiratokban is publikáltak.

A kutatók a NAP B pályázaton elnyert összegből beszerzett ultrahangkészülékkel a nyakon, a törzsön és a végtagokon futó, ún. perifériás idegek speciális, nagy felbontású ultrahang vizsgálatát végzik, perifériás idegrendszeri megbetegedésekben érintett pácienseken a napi klinikai munka során. Az ultrahangvizsgálatokat elektrofiziológiai vizsgálattal egészítjük ki, mivel az idegeket kétféleképpen lehet vizsgálni: elektromos ingerléssel az idegek funkciója, ultrahanggal pedig az idegek képalkotó, morfológiai vizsgálata lehetséges – ismertette Dr. Arányi Zsuzsanna. Hangsúlyozta, hogy a perifériás idegek képalkotó vizsgálata eddig hiányterület volt a neurológiában, ezért nagy előrelépés az ultrahang használatára, amelynek eredményeiből máris sokat tanultunk – tette hozzá. A munkacsoport kutatása jelenleg több különböző betegség mellett főként a csuklótáji (carpalis) alagút szindróma, a mellkaskimeneti szindróma (TOS), valamint a váll, illetve kar fájdalommal és egy vagy több felső végtagi ideg károsodásával járó gyulladós betegség, a Parsonage-Turner szindróma vizsgálatára irányulnak.

*Folytatás az 52. oldalon*