

Célkeresztben az urológiai daganatok

Interjú Dr. Géczi Lajossal, az Országos Onkológiai Intézet Gyógyszerterápiás Centrum központvezető főorvosával

A gyógyszerkutatásoknak köszönhetően egyre korszerűbb terápiák jelennek meg és kerülnek be a gyógyítás eszköztárába, amelyek önmagukban, egymással vagy a hagyományos szerekkel kombinálva alkalmazhatóak az onkológiában. Az urológiai daganatok gyógyszeres kezelésével kapcsolatos legújabb klinikai vizsgálatok eredményeit az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 2019. május 31. – június 4. között, Chicagóban megrendezett éves kongresszusán ismertették. Minderről Dr. Géczi Lajos PhD klinikai onkológus, farmakológus és belgyógyász, az Országos Onkológiai Intézet Gyógyszerterápiás Centrum központvezető főorvosa tájékoztatja olvasóinkat.

– Milyen élményekkel tért haza az ASCO 55. éves kongresszusáról?

Az ASCO kongresszusán számos olyan bejelentés hangzott el, amely megváltoztathatja az onkológiai betegellátás mindennapi gyakorlatát. Több olyan klinikai kutatás zárult le, illetve zajlik jelenleg is a világban, amelyek eredményei alapján mindinkább finomhangolhatóvá válnak az első, második és harmadik vonalbeli terápiák. Mindemellett, hogy lehetőségünk nyílt a legforróbb kérdések áttekintésére, egy számkra igen örömteli eseményre is sor került: idén egy magyar származású onkológus, **Dr. Gabriel N. Hortobágyi** professzor (University of Texas, MD Anderson Cancer Center, USA) vehette át az ASCO David A. Karnofsky Emlékdíját. Az onkológia egyik úttörő alakjáról, az 1969-ben elhunyt amerikai kutatóról elnevezett díjat 1970-ben alapították, és ítélik oda minden évben annak a kollégának, aki kiemelkedő szakmai tevékenységével nagyban hozzájárult a daganatos megbetegedések diagnosztikájának, illetve kezelésének fejlődéséhez. Hortobágyi professzor és munkacsoportja jelentős eredményeket ért el a mellrák farmakoterápiájának kutatásában, különösen az adjuváns és neoadjuváns terápiák terén, amelyek mára az emlődaganatok komplex ellátásának szerves részévé váltak. Az ő nevéhez fűződnek azok a génexpressziós profilalkotás terén végzett korai kutatások is, amelyek a prognosztikus és prediktív génpanel feltérképezéséhez vezettek. Volt szerencsém személyesen gratulálni neki, és meghallgatni az ünnepélyes díjátadás előtt megtartott plenáris előadását, amelynek során áttekintette, hogy milyen fejlődésen ment keresztül az emlőrák kezelése az elmúlt ötven év során, és milyen kihívásokat jelent ez a betegség jelenkorunk kutatói és klinikusai számára.



Balról a második Dr. Gabriel N. Hortobágyi, jobb szélén Dr. Géczi Lajos

Fotó: Dr. Mangel László

UROTHELIÁLIS DAGANATOK

– Melyik urológiai daganattípus gyógyszeres kezelését illetően hangzott el a legtöbb új információ?

A húgyhólyagdaganatok második, illetve harmadik vonalbeli kezelését illetően számos olyan klinikai vizsgálat referátuma kapott helyet a tudományos programban, amelyek eredményei új megvilágításba helyezik a betegellátás mindennapos gyakorlatát. Fókuszba került a különféle immunellenőrző pontokra, mint például a PD-1-re és a PD-L1-re ható immunterápiás készítmények alkalmazása azoknak a lokálisan kiterjedt, illetve metasztatikus húgyhólyagrakban szenvedő betegeknek a kezelésében, akiknek az első vonalban adott platinaalapú kemoterápia adását követően progrediált a betegsége. Ezekben az esetekben a második vonalban adott immunterápia körülbelül 25 százalékos tumorválaszt eredményezett. Ezért további szereket, illetve kombinációkat vizsgálnak a kutatók annak érdekében, hogy e betegek válaszártája tovább javuljon.

Az ASCO 2017-es kongresszusán mutatták be azt az új monoklonális antitestet, az enfortumab vedotint, amely a Nectin-4 receptoron keresztül fejti ki hatását a hozzákapcsolt antitubuláris szer, a monometil-aurisztatin révén. A gyógyszer a sejten belül szabadul fel, szétszakítja a sejten belüli mikrotubuláris hálózatot, leállítja a sejtciklust, majd a daganatsejtek apoptotikus sejthalálához vezet. Az enfortumab vedotinnal végzett Fázis II vizsgálatot (EV-201) **Dr. Daniel Peter Petrylak**, a Yale Egyetem professzora ismertette az ASCO idei éves kongresszusán. A vizsgálatba 125 lokálisan kiterjedt, illetve áttétes húgyhólyagrakban szenvedő beteget vettek be, akik első vonalban gemcitabinnal kombinált platinaalapú (ciszplatin, karboplatin) kemoterápiában, vagy immunterápiában, második vonalban pedig immunterápiában része-

sültek. Az egy karon végzett tanulmány során a betegek monoterápiában kapták ciklusonként az első, nyolcadik és tizenötödik napon intravénásan, 1,25 mg/ttkg dózisban az enfortumab vedotint. A vizsgálat elsődleges végpontja, a tumorválasz tekintetében elmondható, hogy a harmadik vonalban adott kezelés 44 százalékos objektív választ eredményezett. A betegek 12 százalékánál komplett remisszió, 32 százalékánál parciális remisszió következett be, továbbá 28 százalékuknál stabilizálódott a betegség. A vizsgálat másodlagos végpontjai tekintetében a következő eredmény született: a progressziómentes túlélés 5,8 hónap, a teljes túlélés 11,7 hónap volt. Az enfortumab vedotin monoterápia a PD-1 expressziótól függetlenül hatásos volt, és nem befolyásolta a hatékonyságát az sem, hogy a korábban kapott terápia sikeres volt-e. A következő, Fázis III vizsgálat (EV-301) keretében a kutatók a platinaalapú kemoterápiát követően, második vonalban adott standard kezeléssel tervezik összevetni az enfortumab vedotin hatékonyságát.

Szintén áttétes hólyagdaganatban szenvedő betegek bevonásával végezték azt a randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, Fázis III klinikai vizsgálatot (CALGB-9061), amelyet **Dr. Jonathan E. Rosenberg** (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA) mutatott be. A gemcitabin és ciszplatin kombinációja az áttétes húgyhólyagdaganat első vonalbeli standard terápiája. Ugyanakkor azt is tudjuk már, hogy az angiogenezist gátló terápiák megakadályozzák az urothelialis karcinómák progresszióját. A vascularis endothelialis növekedési faktorhoz (VEGF) kötődő bevacizumabot korábban már Fázis II vizsgálatban tanulmányozták gemcitabinnal és ciszplattinnal párosítva hólyagdaganatos betegek kezelésében. A bevacizumab a VEGF biológiai aktivitásának semlegesítése révén csökkenti a tumor vaszkularizációját, normalizálja a tumor megmaradó érrendszerét és gátolja a tumor új érrendszerének kialakulását, ezáltal gátolja a tumor növekedését. A most bemutatott CALGB-9061 vizsgálatba 506 páciens randomizáltak, akik gemcitabin és ciszplatin mellett az egyik karon bevacizumabot kaptak (252 fő), a másik karon placebót (254 fő). A vizsgálat elsődleges végpontját, a teljes túlélést tekintve nem mutatkozott különbség a két kar között. A progressziómentes túlélésre vonatkozóan mutatkozott némi, nem szignifikáns, 1,1 hónapnyi előny a bevacizumabmal kiegészített kemoterápia javára. A szerzők mindebből azt a következtetést vonták le, hogy az első vonalban adott, bevacizumabmal kiegészített platinaalapú kemoterápia nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket a metasztatikus hólyagdaganatok teljes túlélését illetően, ezért továbbra is a célzott kezelés nélkül adott platinaalapú kemoterápia marad az első vonalbeli standard kezelés. További klinikai vizsgálatok lefolytatására van szükség azon betegek beazonosításához, akik számára előnyök lehetnek az angiogenezist gátló terápiák. Hasonló eredményre jutott az Európai Klinikai Onkológiai Társaság (European Society for Medical Oncology, ESMO) tavalyi kongresszusán bemutatott RANGE tanulmány is, amelyben az Országos Onkológiai Intézet is részt vett.

Prof. Dr. Matt D. Galsky (Mount Sinai Hospital, Tisch Cancer Institute, New York, USA) azt a randomizált, kettős

vak Fázis II vizsgálatot (HCRN GU14-182) mutatta be, amely arra a kérdésre kereste a választ, hogy növekszik-e az áttétes húgyhólyagdaganatban szenvedő stabil betegek progressziómentes túlélése a platinaalapú kemoterápia után adott PD-1-gátló immunterápia hatására. 2015 decembere és 2018 novembere között 52 beteg került a vizsgálat placebo ágára, és 55 beteg a pembrolizumab ágra. A pembrolizumab olyan humanizált monoklonális antitest, amely a programozott sejt-halál-1 (PD-1) receptorhoz kötődik, és megakadályozza annak interakcióját a PD-L1 és PD-L2 ligandokkal. A PD-1 receptor a T-sejt aktivitás negatív regulátora, amely szerepet játszik a T-sejt immunválasz szabályozásában. A pembrolizumab azáltal segíti elő a T-sejtes választ – beleértve a tumor elleni választ –, hogy gátolja a PD-1 kötődését a PD-L1- és PD-L2 ligandokhoz, amelyek az antigén prezentáló sejteken expresszálódnak, illetve expresszálódhatnak tumorok és egyéb, a tumor mikro környezetében levő sejteken is. A HCRN GU14-182 vizsgálat eredményei szerint a heti egyszeri 200 mg dózisu pembrolizumab fenntartó kezelésben részesülő betegek átlagos progressziómentes túlélése szignifikánsan hosszabb volt a placebóval összehasonlítva (5,4 hónap vs 3,4 hónap), a teljes túlélés adatai még nem elérhetőek. A vizsgálat eddigi eredményei ígéretesek, ám további adatok szükségesek ahhoz, hogy a pembrolizumab így módon a standard kezelés részévé váljon.

VESEDAGANATOK

– **A világos sejtes vesedaganatok szisztémás kezelésével hangsúlyosan foglalkozott az ASCO ez év februárjában megrendezett szimpóziuma (GU ASCO), amelynek legfontosabb megállapításait lapunk 2019. márciusi számában adtuk közre.1 Milyen további, a veserák kezelésével kapcsolatos eredmények kerültek napirendre az ASCO 55. éves kongresszusán?**

Mint az már a GU ASCO szimpóziumon is világossá vált, a célzott kezelés és az immunkezelés első vonalban adott kombinációja a világossejtes vesedaganatban szenvedő betegek mindhárom prognosztikai csoportjában felülmúlja a sunitinib kezelés hatékonyságát. Az avelumab (a programozott sejt-halál ligand 1 [PD-L1] ellen irányuló humán IgG1 monoklonális antitest) és az axatinib (a vascularis endothelialis növekedési faktor receptor VEGFR-1, VEGFR-2 és VEGFR-3 potens és szelektív tirozin-kináz inhibitora) kombinációja mind a progressziómentes túlélés, mind a terápiás hatékonyság tekintetében jobb eredményeket produkált, mint az önmagában adott sunitinib. Mint arra az ASCO 55. kongresszusán megtartott előadásában **Dr. Toni K. Choueiri** (The Lank Center for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital, Boston, USA) rámutatott, a 886 alany bevonásával végzett JAVELIN Renal 101 Fázis III klinikai vizsgálat adatai hasznos információt szolgáltatottak az előrehaladott veserákban szenvedő betegek individuális eltéréseit illetően, és segítik az onkológusokat abban, hogy új, személyre szabott terápiás stratégi-

ákat találjanak e magas rizikójú betegcsoport számára. A kezelés hatékonysága és bizonyos biomarkerek közötti összefüggések tanulmányozásával a kutatók egyre közelebb juthatnak annak megértéséhez, hogy mely betegek számára nyújtja a legnagyobb előnyt a kombinációs terápia. Az eredményekből kiderült: az avelumab plusz axatinib kombináció hatékonysága nem függött a PD-L1 negatív vagy pozitív voltától. Ugyanakkor a PD-L1 pozitív esetekben a sunitinib terápia szignifikánsan rövidebb progressziómentes túlélést eredményezett, mint a PD-L1 negatív esetekben. A kombinációs terápia a nagyszámú CD8 expressziót mutató betegeknél szignifikánsan jobb progressziómentes túlélést eredményezett, mint azoknál a betegeknél, akiknek kisszámú CD8 expressziót mutató sejtjük volt. A CD8 expresszióval összefüggő eltérést a sunitinib karon nem volt megfigyelhető. A biomarkerek közül a C-reaktív protein (CRP) és az interleukin-6 (IL-6) szerepéről is szó esett a konferencián. **Dr. Jeffrey S. Weber PhD** (Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center, NYU Langone Medical Center, New York, USA) ismertette azokat a vizsgálatokat, amelyek a CRP és az IL-6 jelentőségét támasztották alá.

PROSZTATARÁK

– Történt-e előrelépés a prosztatarák diagnosztikája és terápiája területén?

A közelmúltban olyan új diagnosztikai módszerek láttak napvilágot, amelyek a prosztataspecifikus membránantigén (PSMA) képkalkotásán alapulnak. Az ASCO idei kongresszusán megtartott előadásában **Prof. Dr. Stefano Fanti**, a Bolognai Egyetem Nukleáris Medicina Részlegének vezetője áttekintette a fejlesztés alatt álló PSMA alapú módszereket. Mint elmondta, közel 850 olyan tanulmány jelent meg az elmúlt négy évben, amelyik a PSMA PET eljárást vette górcső alá. Dr. Fanti elemezte, hogy milyen összefüggés mutatható ki az FDG (fluorodeoxyglucose)-PET és a PSMA-PET vizsgálatok eredményei között. Úgy tűnik, hogy a kétféle vizsgálat kombinálásával többletinformáció nyerhető a prosztatarák prognózisára vonatkozóan: az egyidejű FDG-PET pozitív és PSMA-PET negatív lelet rossz prognózist jelez. Mindennek kapcsán számos nyitott kérdés van még, amelyek megválaszolását a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok eredményei segíthetik elő.

– Kerültek-e új gyógyszerek a prosztatarák kezelésének eszköztárába?

A kasztrációrezisztens prosztatarák kezelésére törzskönyvezett újgenerációs antiandrogének – az enzalutamid és az apalutamid – hatékonyságát vizsgálták a kutatók metasztatikus, hormonszenzitív prosztataadaganatban szenvedő betegek körében.

Az enzalutamid az androgén-receptor közvetítette jelátviteli folyamat több lépését gátolja. Az enzalutamid kompetitíven gátolja az androgén kötődését az androgén-receptor-

hoz, és ebből következően az aktivált receptorok sejtmagba történő áthelyeződését és az aktivált androgén-receptor kötődését a DNS-hez. Az enzalutamid kezelés csökkenti a prosztataráksejtek növekedését, illetve indukálhatja a daganatos sejtek elpusztulását és a daganat regresszióját. Az ENZAMET elnevezésű Fázis III klinikai vizsgálatban – melyet **Dr. Christopher Sweeney** (Lank Center for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA) ismertette az ASCO kongresszus plenáris ülésén – azt vizsgálták, hogy milyen teljes túlélést biztosít a standard androgéndepivációs terápia (ADT) mellé adott enzalutamid a metasztatikus, hormonszenzitív prosztataadaganatban szenvedő betegek számára. A randomizált vizsgálat elsődleges végpontjaként a teljes túlélést, másodlagos végpontjaként a progressziómentes túlélést és a kedvezőtlen eseményeket jelölték meg. A vizsgálat eredményei olyannyira frissek, hogy azokat csak az ASCO éves kongresszusát követően, a New England Journal of Medicine 2019. június 11-én megjelent számában tették közzé. A tanulmányba 1125 beteget vontak be, 563 fő került az ADT mellett enzalutamid terápiában részesülő csoportjába, és 562 fő a csak standard kezelést kapó betegek csoportjába. A vizsgálat hároméves időtartama alatt az enzalutamid kezelésben részesülő betegek 80 százaléka, a csak standard kezelésben részesülő betegek 72 százaléka maradt életben. A kedvezőtlen események gyakorisága tekintetében hasonló eredmény született a két karon. Az enzalutamiddal kombinált ADT szignifikánsan hosszabb teljes túlélést és progressziómentes túlélést produkált, mint az önmagában adott standard terápia, ugyanakkor a váratlan események száma gyakoribb volt az enzalutamid ágon, főként azon betegek körében, akik korábban docetaxel kezelést kaptak. Az ASCO szakértője, **Prof. Dr. Neeraj Agarwal** (Huntsman Cancer Institute, University of Utah, Boston) figyelemre méltónak aposztrofálta a teljes túlélés tekintetében elért eredményt. Kifejtette véleményét, miszerint az enzalutamid korai alkalmazása lehetővé teheti, hogy a betegek hosszú évekig elkerüljék a kemoterápiát és a szteroidkezelést, ami remélhetőleg az életminőségük javulását is elősegítheti.

A kongresszuson fókuszba került egy másik újgenerációs antiandrogén, az apalutamid is. Az apalutamid szájon át alkalmazott, szelektív androgénreceptor-inhibitor, amely közvetlenül kötődik az androgén-receptor ligandkötő doménjéhez. Az apalutamid megakadályozza az androgén-receptor sejtmagi transzlokációját, gátolja a DNS-kötődést, megakadályozza az androgén-receptor által mediált transzkripciót, és megszünteti az androgénreceptor-agonista aktivitást. Az apalutamid kezelés csökkenti a daganatsejtek proliferációját, és fokozza az apoptózist, ami potens daganatellenes aktivitáshoz vezet. Az apalutamiddal végzett Fázis III, kettős vak, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálat (TITAN) eredményeit **Dr. Kim N. Chi** egyetemi docens (University of British Columbia, Vancouver, Kanada) prezentálta az ASCO kongresszusán. A vizsgálat – amelyben az Országos Onkológiai Intézet is részt vett – arra a kérdésre kereste a választ, hogy metasztatikus hormonérzékeny prosztatarákban a szelektív

újgenerációs antiandrogén apalutamiddal kombinált ADT megnöveli-e a progressziómentes túlélést és a teljes túlélést a placebóval adott androgéndepriációs terápiához képest. Az összehasonlító vizsgálatban metasztatikus kasztrációérzékeny prosztatákban szenvedő, első vonalban docetaxel kezeléssel átesett betegeket randomizáltak 1:1 arányban. Lokalizált betegség miatti kezelésben részesült, és előzetesen docetaxellel kezelt betegeket is be lehetett választani a metasztatikus, kasztrációérzékeny prosztatákban szenvedő betegek mellé. 525 alany kapott naponta egyszer, 240 mg-os dózisban, per os apalutamidot ADT-vel kombinálva, illetve 527 fő kapott ADT mellett placebót. A vizsgálat két éve alatt 20 százalékos különbség mutatkozott minden alcsoportban a progressziómentes túlélés tekintetében az apalutamid javára: az apalutamidot kapó betegek 68 százaléka maradt progressziómentes a placebo ágon lévő betegek 48 százalékaival szemben. Mivel az időközben elvégzett analízis eredményei azt mutatták, hogy az apalutamid minden alcsoportban szignifikánsan csökkentette a progresszió, illetve a halálos kimenetel kockázatát, valamint javította a teljes túlélést,

a független adatellenőrző bizottság javasolta, hogy a placebo kar betegeit apalutamidkezelésre állítsák át. A TITAN vizsgálat másodlagos végpontja kiterjedt az új, szisztémás daganatellenes kezelés elkezdését igénylő fájdalom, vagy tünet, a krónikus ópiátkezelés megkezdéséig és a csontrendszerrel érintő események megjelenéséig eltelt idő hosszára is. A kutatás másodlagos végpontjai közé tartozott továbbá a PSA progresszió, a progressziót követő túlélés (PFS2) és a tünetekkel járó progresszióig eltelt idő. Mindegyik végpont tekintetében jobb eredményeket produkált az apalutamiddal kombinált standard kezelés, mint a placebóval adott ADT. Mivel a randomizáció és a következő kezelés között eltelt idő tekintetében az apalutamid jobbnak bizonyult, úgy tűnik, hogy indokolt lehet az apalutamid korábbi fázisban történő alkalmazása. Az apalutamid karon az egészséggel összefüggő életminőség nem változott, és nem tért el a placebo karétól. Mindemellett meg kell jegyezni: annak megítéléséhez, hogy mely betegek számára melyik terápia a megfelelő, figyelembe kell venni a daganat volumenét, az életkort és a korábban lezajlott kezeléseket is.

Boromisza Piroksa

Dr. Géczi Lajossal készült korábbi interjúnk „Mérőldkő a vesedaganatok gyógyszeres kezelésében” címmel az IME 2019/2. számában olvasható.

NÉVJEGY



Dr. Géczi 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 ösztöndíjasként a franciaországi Lyonban, a Léon

Bérard Onkológiai Centrumban dolgozott és a Claude Bernard Egyetemen egy éves speciális onkológiai képzésen vett részt. 2004-ben a szegedi Szent-Györgyi Albert Tudományegyetemen PhD minősítést szerzett. Jelenleg az Országos Onkológiai Intézet (OOI) Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológia osztályán dolgozik, 2012. február 1-jétől osztályvezető főorvosként, jelenleg az OOI Gyógyszerterápiás Centrum központvezető főorvosa. 2011-től a Gyógyszerterápiás Központ vezetője. 2010-2012 között a Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) elnöke. 1988 óta tagja, 2007-től elnökségi tagja, 2013-tól 2015-ig elnöke a Magyar Onkológusok Társaságának. 2011-től az Egészségügyi Tudományos Tanács tagja.

Bérard Onkológiai Centrumban dolgozott és a Claude Bernard Egyetemen egy éves speciális onkológiai képzésen vett részt. 2004-ben a szegedi Szent-Györgyi Albert Tudományegyetemen PhD minősítést szerzett. Jelenleg az Országos Onkológiai Intézet (OOI) Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológia osztályán dolgozik, 2012. február 1-jétől osztályvezető főorvosként, jelenleg az OOI Gyógyszerterápiás Centrum központvezető főorvosa. 2011-től a Gyógyszerterápiás Központ vezetője. 2010-2012 között a Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) elnöke. 1988 óta tagja, 2007-től elnökségi tagja, 2013-tól 2015-ig elnöke a Magyar Onkológusok Társaságának. 2011-től az Egészségügyi Tudományos Tanács tagja.

IME

XIX. Szolgáltatásmenedzsment Konferencia

2019. november 5. (kedd)
Hotel Hungária City Center Budapest