

# Költségcsökkenés nem, hatékonyságfokozás igen Perszonalizált, preventív, proaktív

**A következő évtizedekben a remények szerint leváltjuk a jelenlegi betegség- és patogénorientált orvoslást, amelyre a standardizáció, a generalizálás és a redukcionizmus a jellemző, és elterjed a perszonalizált, betegközpontú medicina: ez képes figyelembe venni a multimorbiditást, a különböző kockázati tényezőket, a beteg kognitív, pszichológiai és szociális erőforrásait, adherenciáját, környezeti dimenzióit, a tudat és a test közötti kapcsolatot. A Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság elnökével, dr. Németh Györggyel az újfajta orvoslásról és a társaság céljairól beszélgettünk.**

■ **A sok elnevezés – individualizált, perszonalizált, személyre szabott, hálózat alapú, újfajta orvoslás – gyakorlatilag mind ugyanazt jelenti?**

– A definíció megalkotásához kezdünk egy kis történelmi visszatekintéssel: már Hippokratész megfogalmazta, hogy nem a betegséget, hanem a beteget gyógyítjuk, majd a terápiára adott válasz nagy variabilitására 1892-ben a Johns Hopkins kórházat alapító Sir William Osler, a „modern medicina atyja” mutatott rá.

A XX. században lehetővé vált a nagy népbetegségek gyógyítása – az úgynevezett bizonyíték alapú orvoslásban multinacionális, randomizált klinikai vizsgálatok alapján, próba-szerencse módszerrel, nagy populációkban megnézzük, hogy az adott kórkép, például a hipertónia, a diabétesz hogyan válaszol egy-egy szerre. Azt azonban nem tudjuk így megmondani, hogy egy konkrét beteg reagálni fog-e egy adott gyógyszerre és lesz-e annak az esetében mellékhatása. Márpedig a tradicionális módszernek sok a mellékhatása: ma a gyógyszerek okozta káros reakció a hatodik leggyakoribb halál.

Ráadásul a jelenlegi reaktív orvoslás nem elég hatékony: évente világszerte 850 milliárd dollárt költünk egészségügyre, ebből 370 milliárdra becsülik a felesleges kiadásokat. A forgalomban lévő szerek 70–80 százalékáig csak a betegek 40–50 százalékában hat (persze, ha tudnánk, hogy melyik az az 50 százalék, e szerek értéke jóval nagyobb lenne). Paradigmaváltásra van tehát szükség. Az új paradigma – a személyre szabott orvoslás – integrálja a betegek klinikumát, genomikáját, a rájuk ható környezeti tényezők összességét, alcsoportokat képez, így célzottabban tudja kezelni a betegeket. Megteremtődik a preventív orvoslás lehetősége, és javul a költséghatékonyság.

■ **Jelenleg Németországban tíz olyan szer van forgalomban, aminek az alkalmazása előtt biomarker-vizsgálattal meg tudják nézni, alkalmas-e az illető beteg az adott kezelésre. Vagyis ma még főleg elmélet a perszonalizált orvoslás?**

– Részben már valóság, azonban a teljes kibontakozásához még évtizedekre van szükség.

Egyelőre valóban kevés, a definíciótól függően 10–20–30 olyan szer van, amit személyre szabottan tudunk használni.

■ **Melyek azok a területek, ahol már működik az új paradigma, és mi ennek a feltétele?**

– Az onkológia jár élen a személyre szabott orvoslás gyakorlati használatában, ezen belül is azoknak a betegségeknek a kezelése, amelyek esetén egy vagy két gén hibás működése okozza a problémát. Két példát említenék erre, a trastuzumab és a cetuximab alkalmazását. Mindkét szer monoklonális antitest, az első a metasztatikus mellrákos esetek azon 25 százalékában hasznos – 50 százalékkal csökkenti a kiújulás esélyét –, amelyekben a HER2 gén túlexpressziója okozza a tumoros elfajulást. Ezekben a betegekben a trastuzumab blokkolja a gén által termelt fehérje káros működését. A cetuximab, ami az epidermális növekedési faktor receptort gátolja, az áttétes kolorektális karcinómás betegek 60 százalékában hatékony. A többi 40 százalékban, akiknél mutáció lépett fel egy GTP-bontó enzimet kódoló génben, a KRAS-ban, a cetuximab nemhogy hatástalan volna, de alkalmazása felesleges mellékhatásokkal is járna a pénzkidobáson kívül.

Vagyis az alcsoportképzéshez – aminek révén megmondható, kik azok, akik számára előnyös egy adott terápia – biomarkerekre van szükség. Ez az első példában a túlexpresszáldott fehérje, a második esetben a KRAS gén.

■ **A biomarkereknek a diagnosztikus funkción kívül előrejelző jelentőségük is van, és fontos a szerepük a gyógyszerválasztásban, a dozírozásban. Mondana példát erre is?**

– Figyelemre méltó két belgyógyászatban használatos szer esete. A véralvadást gátló warfarin egyenként eltérő hatékonyságát 40 százalékban két polimorf gén határozza meg. A citokróm P450 fehérjekomplexum egyik alegységét, a CYP2C9 enzimet kódoló gén egyik változata lassú metabolizmust eredményez, átlagos warfarin dózis adása esetén ez a túladagolás veszélyével, vérzésekkel jár. A K-vitamin epoxid reductáz C1 alegységét meghatározó VKORC1 gén bizonyos mutációi esetében pedig

csökken a warfarin hatékonysága, ami aluldozírozást eredményezhet. Itt a genetikai tesztek szolgáltatják a dozírozásban segítő biomarkert.

A személyre szabott orvoslás tágabb dimenziója, hogy a gyógyszerhatékonyság és a mellékhatásprofil a rasszokban különböző lehet. Ebből a szempontból is érdemes megemlíteni az aszpirinrezisztencia eseteiben is használható, tromboцит-aggregáció-gátló clopidogrelt. Ez a szer egy prodrug; az aktív metabolit létrehozó enzim, a CYP2C19 a betegek egy részében nem vagy csak nagyon lassan működik. Ilyen esetben a clopidogrel kezelés nem csökkenti a trombózis esetek számát, sőt, akár 1,5–3-szorosra növelheti azok előfordulását. Az adott génvariáns előfordulása populációnként, rasszonként változik, ázsiai népcsoportokban 20% felett van. Magyarországon, mint dr. Molnár Mária Juditék vizsgálata a Semmelweis Egyetem Molekuláris Neurológiai Központjában feltárta, ennél sokkal kisebb arányban jelenik meg ez a változat.

■ **A Personalized Medicine című folyóirat egyik márciusi cikke megjegyzi: a személyre szabott megközelítés szűk keresztmetszete, hogy a multifaktoriális, gyakran előforduló kórképek esetén lassan halad a klinikailag, farmakológiailag fontos genetikai variánsok azonosítása. Ez a genetika sötét anyagaként ismert probléma: a komplex betegségeknek a statisztikailag kimutatott örökletesség mindössze 5 százalékának ismerjük a konkrét genetikai hátterét. Mi a helyzet az Ön szűkebb szakterületén, a neuropszichiátriában?**

– Összetett okai vannak a perszonalis medicina a neuropszichiátria terén még gyerekcipőben jár. A legismertebb ilyen betegségek, a szkizofrénia és a depresszió esetén módszertani nehézségek állnak a személyre szabott gyógyszerek kifejlesztésének útjában: a szkizofrénia kialakulásában például eddig kb. 700 gén szerepét sikerült azonosítani – e gének polimorfizmusainak száma 7500–8000 körüli, és a különböző gének különböző hangsúllyal szerepelnek. Ráadásul a gyakori kórképeknel a környezeti faktorok szerepe sokkal markánsabban jelenik meg, mint a ritka, egy vagy néhány génhez köthető betegségeknel.

Vagyis a népbetegségek számító multifaktoriális betegségeknel sokkal nehezebb, ha ugyan nem lehetetlen egy konkrét biomarkert megfogni; a biomarkerek komplexumát kell meghatározni ahhoz, hogy a személyre szabott orvoslás

ezen a területen is megvalósulhasson. A komplex betegségek személyre szabott kezelésének kialakításában, ahol rengeteg faktort kell figyelembe venni, óriási lesz a rendszervebiológia, a hálózattudomány és a bioinformatika szerepe.



Fotó: Bodó Gábor

■ **A Richter Gedeon gyógyszergyár – amelynek Ön orvostudományi igazgatója – közreműködésével 2008 vége óta működik hazánkban szkizofrénia-biobank, hivatalos nevén a „Biobankon alapuló biomarkerek felfedezése és molekuláris mechanizmusok kutatása új antipszichotikumok fejlesztéséhez” című konzorciumi projekt. Mik az eddigi eredmények?**

– Biobankok nélkül nincs személyre szabott orvoslás. A biobankolás a közhiedelemmel ellentétben nem azt jelenti, hogy a betegek genetikai állományát, például vérmintát gyűjtünk, ennek az értéke önmagában nagyon kevés lenne. Fontos, hogy szisztematikus, tervezett legyen az adatgyűjtés: korreláltassuk a genotípussal a fenotípust, a klinikai információkat és a környezeti tényezőket is. Magyarországon a ritka iniciatívák közé tartozik a Schizo-Konzorcium, amelyben a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság, a Semmelweis Egyetem, a Debreceni Egyetem, több kórház és a Richter is részt vesz. Ez a biobank már több száz betegről származó biológiai mintát és információt tárol, amely adatok alapján bioinformatikai eszközökkel klaszterek képezhetők, kereshetők a betegséget kialakító molekuláris mechanizmusok, valamint a diagnózisban, prognózisban segítséget nyújtó biomarkerek.

– **A gyógyszerfejlesztést vizsgáló Tufts Központ jelentése szerint a preklínikai stádiumban lévő kezelési módok 60 százaléka vonbe a diagnosztikába biomarkert, míg a korai stádiumban lévő klinikai vizsgálatok fele, a késői**

**stádiumúak harmada. Megéri biomarkert fejleszteni?**

– A biomarker-fejlesztés költsége szinte elhanyagolható a gyógyszerfejlesztés költségeihez képest. A hatósági elvárás és a gazdaságosság is arra felé hat – a gyógyszergyáraknak is az az érdekük –, hogy a terápia és a társdiagnosztikum fejlesztése párhuzamosan haladjon.

A személyre szabott orvoslás finansziális vonzata fontos téma. Az újfajta medicina nem ígér költségcsökkenést, de hatékonyságfokozást igen. Mivel segítségével hamarabb diagnosztizáljuk a betegségeket, hamarabb kezdődik a terápia is, ami látszólag drágább, azonban végeredményben olcsóbb egy betegséget megelőzni, mint egy kifejlődött kórt annak minden szövődésével és a szerek mellékhatásával együtt kezelni. És a munkából történő kieséssel is számolni kell. A költségekhez hozzájárul, hogy a személyre szabott orvoslás révén tovább kezeljük a beteget, mert tovább él – de termelőképese is tovább marad.

■ **Ősszel a Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság már második éves kongresszusát rendez. Mit érdemes tudni a társaságról?**

– A tavaly alakult MSzMT-nek nemcsak orvosok a tagjai, hanem a tágabb értelemben vett egészségipar mindenféle szereplője, a klinikusokon kívül kutatók, egészségközgazdászok, betegszervezetek, például a RIROSZ (Ritka és Velezületett Rendellenességgel Élők Országos Szövetsége) képviselői, egészségpolitikusok. Kongresszusunk multidiszciplináris, ami azért is fontos, mert az orvosegyetemi képzésbe gyakorlatilag még nem épült be a személyre szabott orvoslás, nagyon kevés tárgyban – genetika, neurológia, onkológia – említik, és ott is csak röviden.

A genomikai nemzeti platformból kinőtt társaság célja többek között a perszonalis medicina finansziális érdekektől mentes oktatása, népszerűsítése, társadalmi elfogadtatása, a szakpolitika és a finanszírozók bevonása, a ritka betegségek kezelési forrásainak megtalálása, valamint a terápiás protokollok kialakítása, a nemzetközi irányelvek adaptálása.

Érdemes megjegyezni, hogy a személyre szabott orvoslás ajánlásai a paradigmaváltáshoz híven kevésbé betegségspecifikusak, részben már mátrix-szemléletűek: alcsoportképzés, preventív szemlélet, valamint a klinikum, a genomika és a környezeti tényezők együttes figyelembe vétele jellemző rájuk.

„...eljutottunk a molekuláris-pathológia világába”

# A személyre szabott orvoslás bázisa

A patológiát, a patológus tevékenységét történelmi távlatokban is lehet úgy tekinteni, mint a betegségek célzott kezelésének alapját. Ha a betegségek nagy csoportjaira gondolunk, mint daganatos és nem daganatos betegségek – ez utóbbiakon belül például a fertőző betegségek –, és visszatekintünk az orvostudomány történetére, be kell látnunk, hogy elődeink is nagy szerepet játszottak abban, hogy a nem daganatos, de klinikailag daganatokat utánozó betegségeket ne daganatként kezeljék a klinikusok.

A megfelelő antibiotikumok felfedezése éppen a tbc vagy a szifilisz esetében nagyobb felelősséget rótt a patológusokra: egy-egy ilyen diagnózis az antituberkulotikumok és a penicillin felfedezése óta a célzott és hatékony kezelés alapját képezte. Vagy gondoljunk a glomerulonefritiszre: a komplex módszertant igénylő, pontos patológiai diagnózis képezte és képezi ma is a megfelelő terápiás választások alapját ezekben az esetekben is.

Mostanra azonban, a molekulárisan célzott terápiák korában, a célzott diagnosztika tartalma is óriásit változott. Ma már nem csupán a nagy betegségecsoportok meghatározásáról van szó, hanem az egyes betegségek molekuláris meghatározó sajátosságainak „lát-hatóvá” tételéről, gyógyszerekkel befolyásolható célpontok meghatározásáról. Ehhez a medicinában lezajlott paradigmaváltáshoz kell ma „felőnie”, alkalmazkodnia a diagnosztikus patológiának.

## A morfológia mögé kell látni

Másfelől azonban azt is megállapíthatjuk, hogy a medicina szemléletváltása a XX. század utolsó évtizedeiben nem jöhetett volna létre olyan haladó gondolkodású patológusok nélkül, akik a morfológia mögé akartak látni, és a betegségeket molekuláris szinten is meg akarták érteni: 1965-ben például Farkas Károly a *Klinikai patológia* című könyve előszavában így ír: „A betegségek

keletkezéséről vallott felfogásokat vizsgálva a klasszikus, hippokratészi humoral-pathológiától eljutottunk a molekuláris-pathológia világába. Azt láttuk, hogy a szemlélettől átitatott metodika bármely mélységig hatol is, mindinkább rávilágít arra az igazságra, hogy a betegségek létrejöttét csak a szerkezet és funkció együttes értékelésével lehet megfejtetni. Ez az együttes értékelés metodikailag vezessen bár a molekulák világába, mégis arról győződj meg, hogy a szerkezet működésileg egységes, a receptorok tömege pedig elszakíthatatlan összefüggést teremt a szerkezet és a környezet között...”.

1953-ban, az egyik legjobb, és ma már sokadik kiadását megért sebészeti patológiai kézikönyv előszavában pedig Laureen V. Ackerman ezt írja a sebészeti patológia gyógyításban betöltött szerepéről: „The surgical pathologist... must be able to tell the surgeon the extent of the disease, the grade of malignancy, the adequacy of the excision, and other pertinent information. He should also be able to comment on whether additional therapy may be necessary and give information on the prognosis of the disease...”.

Nem jöhetett volna létre szemléletváltás az alap kutatásokban alkalmazott módszerek rohamos fejlődése nélkül sem. Korunkban az alap kutatások eredményei soha nem látott gyorsasággal válnak a gyógyító és diagnosztikus gyakorlatban alkalmazott rutin módszerekké: az út a kutatólaborató-

riumtól a betegágyig („from bench to bedside”) látványosan lerövidült. Mindehhez a bioinformatika eszközeinek és módszereinek rohamos fejlődése is elengedhetetlenül szükséges volt.

Ma a daganatos betegségek képezik talán a legnagyobb csoportot, amely modern, célzott kezelésekkel támadható, és ebben a betegségecsoportban születtek a legnagyobb terápiás sikerek is e kezelések hatására.

## Az első fecske: az emlőrák

Az emlőrák talán a legrégebbi olyan daganatos betegség, ahol célzott terápiát alkalmazunk: már a XX. század hetvenes éveiben végeztek ösztrogén- és progesteronreceptor meghatározást a daganatokban, eleinte biokémiai módszerekkel, majd később a daganatszövet fagyasztott, és még később fixált és paraffinba ágyazott metszetein, specifikus immunhisztokémiai eljárásokat alkalmazva. A hormonreceptor pozitív daganatok antiösztrogén kezelése egyértelműen javította a túlélést. Ma standard módszereket, diagnosztikus tevékenységre validált antitesteket és validált értékelési módszereket használunk az emlőrák esetek szteroid hormonreceptor tartalmának kimutatására. A következő nagy előrelépés is az emlőrákhoz kötődik: amikor az 1980-as évek elején azonosították a HER2 onkogént és a génterméket, a HER2 onkoproteint, egyben az is világossá vált, hogy azok az emlőrákban, amelyekben ez a gén amplifikálódott, sokkal rosszabb prognózisúak. A gyógyszerfejlesztők viszonylag korán megjelentek a specifikus, célzott gyógyszerrel, a trastuzumabbal (monoklonális, humanizált antitest), amelynek alkalmazásával megfékezhető a HER2 pozitív emlőrákok egy jelentős részének



Fotó: Dreamstime

progressziója. Valójában ez volt az első olyan gyógyszer, amelyet az egész világ molekulárisan célzott szerként ismert meg. Magyarországon 10 éve használják ezt a szert a HER2 pozitív emlőrákos betegek kezelésében.

A molekuláris biológia és a patológiai diagnosztika egymásra találása módszerek és gondolkodás tekintetében szükségszerűen magával hozta a molekuláris patológia mint önálló szakterület létrejöttét. A módszerek, amelyek a gének, a transzkriptomok és fehérjék kifejeződését és funkcióit hivatottak vizsgálni, mára rutin módszerekké váltak, és a célzott terápia alapját alkotó célzott diagnosztika fegyvertárát képezik.

## Egyéb tumorok: patológia és kezelés

Nemcsak szolid tumorok esetében beszélhetünk célzott, személyre szabott terápiákról: ugyancsak látványos fejlődésen ment keresztül a hematológiai betegségek diagnosztikája és kezelése: a krónikus mieloid leukémia molekulárisan célzott kezelése a BCR-ABL fúziós protein (tirozinkináz) gátlásával vagy a B-sejtes limfómák kezelése az anti-CD20 antitesttel alapvetően megváltoztatta ezeken a betegségeken a prognózist. Véletlen felfedezés vezetett a ritka, ám addig semmilyen terápiás beavatkozásra nem reagáló malignus gasztrointesztinális strómális tumorok célzott kezelésének lehetőségéhez: a c-kit pozitív alcsoportban a c-kit tirozinkinázgátló kezelés látványos eredményeket hozott.

Az alap kutatások a vastagbélkarcinómák célzott kezelésének megvalósíthatóságára is rávilágítottak: ismertté vált néhány molekuláris mechanizmus, amely a daganat progressziójában kulcs szerepet játszik, és kifejlesztették azokat a molekulákat, amelyek ezeket képesek gátolni. Így a ma diagnosztizáló patológusok számára már evidencia, hogy a vastagbeldaganat esetekben (jelenleg még csak ismert metasztázáló rák esetén) a K-RAS mutáció meghatározás és az EGFR expresszió vizsgálata szükséges. Ugyanígy, a mikroszatellita instabilitás vizs-

galata is hozzátartozik egy-egy eset körülmények elemzéséhez – ez bizonyos helyzetekben akár familiáris tumorszindróma felderítéséhez is hozzájárulhat. Egy másik gyakori és a közelmúltig fatális daganattípus, a tüdőrák onkológiai kezelésében is óriási fejlődés következett be: az adenokarcinómák egy részében az anti-EGFR terápia látványos eredményeket hozott, de ahhoz, hogy ki lehessen választani azokat a betegeket, akikben ez a kezelés hatékony, a patológiai minták (a legtöbb esetben bronchoszkópos vagy citológiai anyagok) célzott molekuláris vizsgálata (K-RAS mutációs státusz, EGFR immunhisztokémia, EGFR mutáció) szükséges. A neuroendokrin daganatok célzott kezelésében is a sejtfelszíni receptorok meghatározása az elsődleges: szomatosztatin receptorokat expresszáló daganatok esetében a receptorok gyógyszeres gátlása a daganat progresszióját gátolhatja. A közelmúltban derült fény arra, hogy a HER2 onkoprotein túlexpressziója a gyomorkarcinómák egy részében is jelen van, és hogy az ilyen daganatok kedvezően reagálnak az anti-HER2 terápiára. Kidolgozott algoritmus és értékelési séma alapján ma már ez is a patológiai rutin feladatok részévé vált.

A közelmúlt kutatásai rávilágítottak arra, hogy a metasztázáló daganatok esetében az áttétek terápiát befolyásoló tulajdonságai megváltozhatnak: például ösztrogénreceptor pozitív emlőrák áttéte elveszítheti ezt a sajátosságát. Így ma egyre elfogadottabb nézet, hogy amennyiben a beteg követése során a daganat progrediál és áttét alakul ki, célszerű újabb mintavételt (aspirációs citológiai vagy szövethenger biopsziát) végezni, és ebből a mintából újra meghatározni az alapvető prediktív faktorokat. Ennek a vizsgálatnak az eredménye pontos, már az áttéte „szabott” kezelést tesz lehetővé.

## Strukturált leletezés

Minden egyes olyan daganat esetében, ahol már ismertek a tumor fennmaradását és progresszióját meghatározó molekuláris mechanizmusok és az ezek ellen kifejlesztett gátlószerek, szükség van arra, hogy a célmolekulát avatott szakemberek (patológus és molekuláris patológus) határozzák meg a tumorszövetben. A patológus tapasztalata a makroszkópos és mikroszkópos vizsgálatok terén, a fixálás optimális módszerét illetően, az immunhisztokémiai vizsgálatok standard, validált kivitelezésében és értékelésében pótolhatatlan. Emellett a daganatok „hagyományosan” meghatározandó tulajdonságai is

► Folytatás a 8. oldalon

Célmolekulák, célgének és célzott terápiás szerek egyes szolid malignus tumorokban

Tumor	Azonosítandó molekula vagy genetikai hiba	Módszer	Célterápiás szer
Tüdő NSCLC	EGFR protein expresszió	IHC	Erlotinib
	EGFR mutáció	PCR/szekvenálás	Gefitinib
	K-RAS mutáció	PCR/szekvenálás	Gefitinib, erlotinib
	ALK aktiváció (ALK/EML4 fúzió)	IHC/FISH/PCR	Crizotinib
Emlőrák	ER, PgR	IHC	Endokrin terápia
	HER2 túlexpresszió/amplifikáció	IHC/ISH	Trastuzumab, lapatinib
	Expressziós profilok (prognózis, gyógyszerérzékenység)	qPCR/microarray	Kemoterápia igen vagy nem*
	BRCA1 mutáció	szekvenálás	Platinaszármazékok
Vastagbélrák	EGFR protein expresszió	IHC	cetuximab, panitumumab
	K-RAS mutáció	PCR/szekvenálás	Cetuximab, panitumumab
	MSI meghatározás	IHC/RT-PCR/szekvenálás	5FU igen vagy nem
Gyomorrák	HER2 túlexpresszió/amplifikáció	IHC/ISH	Trastuzumab
GIST	KIT protein expresszió	IHC	Imatinib, sunitinib
	KIT, PDGFR mutáció	PCR	
Neuroendokrin karcinóma Vese	SSTR1 és SSTR2	IHC	Somatostatin
	–	–	sorafenib, sunitinib, temsirolimus, everolimus, bevacizumab**

IHC: immunhisztokémia; ISH: in situ hibridizáció; FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció; PCR: polimeráz láncreakció/qPCR: kvantitatív PCR/RT-PCR: valós idejű PCR; GIST: gasztrointesztinális strómális tumor; NSCLC: nem kissejtes tüdőrák; \*első sorban korai stádiumú ER pozitív tumorok esetében; \*\*tüdőrák, emlőrák és vastagbélrák esetében is; nincs meghatározandó célmolekula

► Folytatás a 10. oldalról

a patológus leletéből olvashatók ki: úgymint stádium, grade, nyirokcsomók állapota, daganatméret, érinvázió stb. Ezek a hagyományos, és a legnagyobb pontossággal meghatározandó paraméterek is befolyásolják a terápiás választásokat. Ma már a legtöbb daganattípusra ún. „minimum dataset”-eket dolgoztak ki, ezek használatával lehetővé válik a strukturált leletezés. Felmérések igazolták, hogy a strukturált leletezés önmagában is kedvező hatású a daganatos betegség túlélésére.

A prediktív diagnosztika egyik legfontosabb eleme a minőségbiztosítás folyamatos jelenléte a tevékenység során. A patológia ezt már korán felismerte, és ma egy, az egész országot lefedő külső minőségbiztosítási társaság végzi a hazai patológiai osztályok (ma még önkéntes alapú) technikai minőségellenőrzését. Patológus kezdeményezésre a hazai diagnosztikus molekuláris laboratóriumok részt vettek az első európai K-RAS körvizsgálatban is, amelyben igen jó eredményt értek el.

### Kis pénz, kevés patológus

Nem lehet nem szólni arról, hogy a patológia a célzott terápiák indikálásához elengedhetetlenül szükséges célzott diagnosztika egyre nagyobb igényeket támasztó jelen korszakában még mindig egy olyan hiányszakma, amely továbbra sem kapja meg azt az erkölcsi és anyagi megbecsülést, amely a daganatos (és nem daganatos) betegségek gyógyításában betöltött szerepe alapján megilletné. Sajnos a hazai megbecsülés hiánya az egyik legfőbb oka a szakemberek elvándorlásának: jól képzett, felkészült kollégák találnak munkát és megbecsülést Európa más országaiban. Az egyre kisebb létszámú szakma egyre nagyobb és egyre komplexebb feladatokat lát el. Az onkológus kollégák elvárásai – teljes joggal – veteksznek az európai vagy amerikai ellátásban tapasztalt elvárásokkal. Ugyanakkor a tevékenységünk megfelelő finanszírozása ma sincs megoldva. A célzott terápiák finanszírozásának magában kellene foglalnia a célzott patológiai-molekuláris diagnosztika költségeit, ugyanis ezek költsége a célzott terápiás szer árához képest elenyésző. Hatékony célzott kezeléshez jól működő célzott diagnosztika szükséges, elkerülendő a feleslegesen adott drága terápiát, vagy ellenkezőleg, az elmaradt megfelelő kezelést. Ez a beteg, a kezelőorvos és a finanszírozó közös érdeke.

PROF. DR. KULKA JANINA

Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

## A biomarkerek szerepe a személyre szabott orvoslásban Szemléletváltás az onkológiában

**A jövőben az újabb gyógyszer-célpontok megtalálása tovább segíthet a daganat progresszió pontosabb megértésében, és ezáltal új utak nyílnak meg az emlőrák és a kolorektális rák sikeresebb kezelésére. Ehhez további biológiai markerek azonosítása szükséges, amelyek segítségünkre szolgálnak a megfelelő betegpopuláció kiválasztásában.**

Ma is jelentős népegészségügyi probléma az emlőrák, pedig kiskorban javult a szűréseken való részvétel, és egyre több kezelési lehetőség áll ma már rendelkezésre. A betegség stádiumától függetlenül a terápia alapja még mindig a citotoxikus kemoterápia, de alkalmazását az életminőséget rontó mellékhatások, a terápia non-specifitása és a kialakuló gyógyszerrezisztencia korlátozza. Az elmúlt évek kutatásainak köszönhetően tudásunk sokban bővült, többet tudunk az emlőrák kialakulásáról, a progresszióban szerepet játszó jelátviteli utak aktiválásáról. Sikeresült újabb gyógyszer-célpontokat azonosítani, ismertté vált a célzott terápia fogalma. A molekulárisan célzott terápia alapja, hogy ismert a tumor növekedésében és progressziójában szerepet játszó sejtfelületi receptor vagy a daganat által termelt növekedési faktor, melyeket célzottan gátolnak a megfelelően fejlesztett gyógyszerek.

Az emlőrák terápiaiban háromféle célzott terápia van jelen a napi gyakorlatban. Ezek közül kettőt a HER2 túlexpressziót mutató emlőrákok kezelésében alkalmaznak (trastuzumab, lapatinib), a harmadikat pedig a tumor érzékeléséért felelős növekedési faktor (VEGF) gátlószerekként (bevacizumab). Több új, célzott terápiás molekula van fejlesztés alatt, például

a neratinib, ami ún. páninhibitor, azaz a HER1, HER2 és HER4 receptorokon is hat, vagy a pertuzumab, ami a HER2 receptoron más epitophoz kötődik, mint a trastuzumab és a receptor dimerizációját gátolja.

A célzott terápiás szerek alkalmazása szemléletváltást hozott az onkológiában. A klasszikus példa a HER2-ellenes monoklonális antitest, a trastuzumab (Herceptin®), melynek célpontja a daganatsejtek HER2 receptor túlexpressziója. HER2 receptor a normál emlőszövetben is jelen van, és a tejkivezető csatornácskák kifejlődésében van jelentősége. Az emlőtumorok 20–25 százalékában a HER2 receptor kórosan megsokszorozódik. A trastuzumab célzott terápiát jelent a HER2 sejtfelületi receptor túlexpressziót mutató és/vagy a daganatsejt genomjában megsokszorozódott HER2 gén kópiákkal rendelkező tumorokban. A HER2 receptor tehát egy biomarker, és a receptort gátolni/módosítani képes gyógyszerek a személyre szabott orvoslás készítményei. A betegszelvény szemlélet, különböző biológiai markerek keresésének szükségessége ma már követelménye a további célzott terápiák kifejlesztésének. Célzott terápiás szerek klinikai hatékonyságának lemérésére – a citotoxikus kemoterápiás gyógyszereknél megsokszorozódott – morfológiai kép változása

(tumor zsugorodása) már nem biztos, hogy elégséges, mivel esetükben inkább citosztatikus hatásról kell beszélni, mint direkt sejtpusztulásról. Ezért a célzott terápiás szereket ritkán adják monoterápiában, a hatékonyság fokozására kemoterápiával kombinálják. Ismert, hogy aktivitásuk a tumorfejlődés korai szakaszában erőteljesebb, mint az előrehaladott esetekben, ahol a tumor már gondoskodik újabb és újabb megkerülő utak kifejlesztéséről.

### HER2 receptorgátlók és emlőrák

Az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) család tagjai sejtfelületi tirozinkináz receptorok, melyek lényegesek a daganatsejtek proliferációjának és túlélésének szabályozásában. A család négy tagja a HER1, HER2, HER3 és a HER4. A receptoroknak egy extracelluláris, egy transzmembrán és egy tirozinkináz aktivitással rendelkező intracelluláris doménjük van. A HER2 receptor kivételével az összes többi receptornak van természetes liganduma, amely a receptor aktivációjához szükséges. A HER receptorok aktivációjához vagy önmagukkal vagy egyéb receptorokkal történő párba állás (homo-, illetve heterodimerizáció) szükséges. Az intracelluláris domén foszforiláció útján beindítja a jelátviteli utak kaskádját, ami a sejtproliferációhoz és apoptózisgátláshoz vezet. A HER2-pozitív emlőrákok agresszívebbek, gyakran adnak viszcerális áttéteket – emiatt a betegek prognózisa rosszabb, mint a HER2-negatív társaiké.

A trastuzumab (Herceptin®) bevezetése megváltoztatta a HER2-pozitív betegek életkilátásait, akik ma már megfelelő kezelés mellett tovább élnek, mint a HER2-negatív betegek. A trastuzumab hatásmechanizmusa összetett. A HER2 receptor extracelluláris részéhez kötődve blokkolja a sejtproliferációt, az érújdonképződést, másrészt a metalloproteázok hatását, mely az extracelluláris domén lehasításával elősegítené olyan csonkolt HER2 receptor kialakulását, mely esetében a trastuzumab elvesztené kötődési helyét, így hatástalanná válna. Ennél a hatásnál talán még érdekesebb, hogy a trastuzumab képes aktiválni a szervezet saját immunrendszerét. Ez a mechanizmus az antitestdependens sejtes citotoxicitás (ADCC).

A trastuzumab elsőként HER2-pozitív, áttétes emlőrákban került bevezetésre taxánokkal kombinálva. A teljes túlélés idejét a trastuzumab hozzáadása 7–8,5 hónappal meghosszabbította a kemoterápiához képest, ezáltal a betegek átlagos túlélése mára meghaladja a 2,5 évet. Hormonpozitív metasztatikus emlőrákban lehetőség van aromatázgátló szer és trastuzumab, valamint a később ismertett másik HER2-ellenes szer, a lapatinib kombinálására is, ha a beteg kemoterápiára alkalmatlan vagy visszautasítja a kezelést. A trastuzumab kezelést legalább a betegség progressziójáig kell folytatni metasztatikus esetekben, de egyre több adat szól amellett, hogy ezt követően is érdemes adni, de a kemoterápiát váltani kell. Úgy tűnik, hogy

► Folytatás a 9. oldalon

Az eddig publikálásra került fázis II, illetve fázis III klinikai vizsgálatok legfontosabb hatásossági paraméterei

Vizsgálat és a publikáció ideje	Wong 2011	Doi 2010	Gruenberger 2008	CELIM 2009 Folprecht	CELIM 2009 Folprecht	CELIM 2009 K-RAS vad alcsoport	CELIM 2009 K-RAS mutáns alcsoport	OPUS 2011 K-RAS vad alcsoport
Kezelés	bevacizumab + XELOX	bevacizumab + XELOX	bevacizumab + XELOX	cetuximab + FOLFFOX	cetuximab + FOLFIRI	cetuximab + kemoterápia	cetuximab + kemoterápia	cetuximab + FOLFFOX
Bevont betegek	N=45	N=57	N=56	N=53	N=53	N=70	N=29	N=179
Fázis	II	III	II	II	II	II	II	II
ORR (%)	78,0	72,0	73,0	68,0	56,6	70,0	41,0	57,3
Kuratív célú műtét (%)	40,0	14,0	93,0	40,0	43,0	N/A	N/A	6,5
R0/R1 reszekciós ráta (%)	44,0	N/A	N/A	42,0	37,0	34,0	33,0	7,3

Vizsgálat	NO16966	First-BEAT	First-BEAT	First-BEAT	CRYSTAL K-RAS vad alcsoport	COIN K-RAS alcsoport	NORDIC-VII K-RAS alcsoport
Kezelés	bevacizumab + XELOX/FOLFOX	bevacizumab + összes kemoterápia	bevacizumab + oxaliplatin alapú kemoterápia	bevacizumab + irinotecan alapú kemoterápia	cetuximab + FOLFIRI	cetuximab + FOLFFOX	cetuximab + FLOX
Bevont betegek	N=699	N=1914	N=949	N=662	N=666	N=729	N=379
Fázis III	IIIb	IIIb	IIIb	III	III	III	III
ORR (%)	38 vs	N/A	N/A	N/A	57,3 vs 39,7	64 vs	46 vs
Kuratív célú műtét (%)	8,4	11,8	16,1	9,7	7,9	N/A	N/A
R0 reszekciós ráta (%)	6,3	9,0	12,2	7,4	5,1	N/A	11
R0 konverziós (%)	74,6%	76,9%	75,8%	76,6%	64,6%	N/A	N/A
R0 reszekciós ráta: csak májmet. (%)	12,3	12,1	15,4	11,7	13,2	N/A	N/A

Rövidítések: N/A:nincs adat, FOLFIRI: irinotecan és 5-fluorouracil kombinációja, FOLFFOX: oxaliplatin és 5-fluorouracil kombinációja, ORR: objektív válaszaráta

► **Folytatás a 8. oldalról**

a HER2 túlexpresszió a betegség teljes ideje alatt jelen van, így a HER2-ellenes terápiának is jelen kell lennie.

HER2-pozitív korai emlőrák esetében ma az elfogadott terápia az egyéves vagy az egy éven belül történő relapszusig folytatott trastuzumab kezelés a műtétet, és amennyiben volt, a radioterápiát követően, az adjuváns kemoterápia után vagy vele egy időben elkezdve, szükség esetén radioterápiával kiegészítve. Az egyéves trastuzumab terápia felére csökkentette a HER2-pozitív korai emlőrákos betegek halálozásának és a betegség kiújulásának kockázatát. A trastuzumab kombinálása antraciklin alapú kemoterápiával fokozza a kardiotoxicitás kialakulásának veszélyét. Az antraciklin okozta oxidatív stressz ugyanis elindít egy neuregulin-HER4 védekező rendszeren keresztüli upregulációt, ami csökkenti a miociták károsodását. A trastuzumab a HER2 receptorhoz kötődve gátolja a HER2-HER4 receptor heterodimerizációját során aktiválódott receptorpárost, így mintegy molekulárisan módosítja, blokkolja a folyamatot. A végeredmény kardiális diszfunkció, mely a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkenésében nyilvánul meg. Az antraciklin okozta kardiális mellékhatásoktól eltérően a trastuzumab többnyire csupán reverzibilis károsodást okoz a szívizomban. A megfelelő betegszelekció és a folyamatos kardiális monitorozás nagyban csökkenti a trastuzumab kezelés mellett esetlegesen előforduló kardiotoxicitás arányát.

A HER2 elleni másik célzott kezelés a kis molekulatömegű tirozinkináz, a lapatinib (Tyverb®). A lapatinib egy kettős HER1/HER2-gátló, mégis úgy tűnik, hogy hatása elsősorban a HER2 gátlásnak köszönhető. A lapatinib olyan HER2-pozitív áttétes betegekben hatékony, akik korábban antraciklin, taxán és metasztatikus alkalmazásban adott trastuzumab kezelés után/mellett progresszióval jártak. A lapatinib kezelés kapecitabinnal kombinálva alkalmazandó. Mindkét szer orálisan adagolható, ami a beteg számára kedvező. Mellékhatásprofilja eltér a trastuzumabétól, a leggyakoribb mellékhatása a hasmenés és a bőrkiütés. Az LVEF monitorozása – a trastuzumabhoz hasonlóan – ajánlott a kezelés megkezdése előtt és ezt követően. A hepatopátia előfordulása viszonylag ritka. A CYP3A4 enzimrendszeren bomlik le, ezért gyógyszer interakció léphet fel, melyre érdemes odafigyelni. A lapatinib kis molekulatömegének köszönhetően átjut a vér-agy gáton, ezért az agyi metasztázisok kezelésében fontos szerepet kap. Lapatinib eredmények adjuváns alkalmazásban monoterápiában, vagy trastuzumabbal kombinálva, vagy trastuzumabbal szekvenciálisan adva hamarosan ismertetésre kerülnek San Antonio-ban.

**Angiogenesis-gátló és emlőrák**

Amikor az emlőrák osztódik, elér egy olyan kritikus tömeget, amikor a sejtek táplálása az eddigi diffúzió útján már nem megoldott. A hipoxia és más faktorok hatására a daganatsejtek egy úgynevezett vaszkuláris növekedési faktort (VEGF) termelnek, és új véredek képződésével, az oxigén- és tápanyag utánpótlással a tumor növekedni és áttéteket létrehozni képes. Az ér eredetű táplálásra való áttérést nevezzük angiogén átkapcsolásnak. A VEGF molekulát gyógyszeresen célzottan semlegesítve megszűnik az új véredek képződése, ami a daganat sorvadásához vezet. Az emlőrák kezelésében alkalmazott angiogenesis-gátló szer a bevacizumab (Avastin®), ami egy VEGF-ellenes monoklonális ellenanyag. A bevacizumab hatására a meglévő véredek is regrediálnak, és a fennmaradó erek esetében egy normalizációs folyamat kezdődik. A VEGF-gátló bevacizumab adásakor az erek permeabilitása csökken és a daganatban a kemoterapeutikum koncentrációja növekszik; a kombináció fokozott antitumor hatékonyságot hoz létre. A bevacizumabot HER2-negatív metasztatikus emlőrák elsővonalbeli kezelésében alkalmazva a kettős kombinációval elért 11,3 hónapos progressziómentes túlélés hosszabb, mint ami a különböző kemoterápiás szerek kombinálásával elérhető, de sajnos túlélési előny nem mutatkozott. A bevacizumab esetében nincs meg a biológiai marker, bár kutatása intenzíven folyik. Alcsoport analízisek alapján a jövőben meghatározható lesz az a betegcsoport, amelyben adása a leginkább hatékony. A bevacizumab mellékhatásai eltérőek a kemoterápiánál megszokottaktól. A leggyakoribb mellékhatások a hipertenzió és a proteinuria. Ritkán vérzés, tromboembóliás események is előfordulhatnak. A bevacizumab adása gátolja a sebgyógyulást, a csontképződést, ezért alkalmazását elektív műtétek, csonttörés esetében átmenetileg szüneteltetni kell.

**Angiogenesis-gátló és kolorektális rák**

Az áttétes kolorektális rák esetében bevacizumabbal már túlélési előny is elérhető. A nemzetközi evidenciákon alapuló orvoslás alapjait megteremtő *Cochrane Library* szakértő testülete több mint 700 vizsgálat áttanulmányozását és megfelelő szelekcióját követően 2009-ben megállapította, hogy a bevacizumab az áttétes kolorektális rák kezelésének mind első, mind pedig a második vonalában nemcsak statisztikailag szignifikáns, hanem klinikailag is releváns javulást eredményez a teljes túlélés és a progressziómentes túlélés vonatkozásában. Sok jogos kritika éri a gyógyszer-vizsgálatokat, hogy az ott kapott eredmények – mivel a beválasztási kritériumok miatt homogén betegcsoportok jönnek létre

– nem reprodukálhatók a mindennapi életben, ahol sok olyan kísérőbetegség fordul elő, melyek akár a gyógyszervizsgálatból való kizárást is eredményeznék vizsgálati körülmények között. Ezért fontos a bevacizumab esetében az az összegzés, amely több ezer beteg mindennapi gyakorlatban történő kezelésekor is bizonyította a különböző obszervációs vizsgálatokban a 22,7–29,3 hónapos túlélést.

Az ESMO Guideline megfogalmazza a bevacizumabbal történő kombinált kemoterápia kizárólagos alkalmazásának javaslatát:

- a K-RAS mutáns metasztatikus kolorektális daganatos betegek;
- az ismeretlen K-RAS mutációs státuszú betegek;
- az intenzív kemoterápiás kezelésre nem alkalmas áttétes kolorektális betegek kezelésére első vonalban alkalmazva.

**Áttétes kolorektális rák kezelése célzott terápiákkal**

Az áttétes kolorektális rák terápiajának meghatározásakor kiemelt szempont, hogy hány szervet érint az áttétes betegség, illetve hogy az egyes szervekben milyen kiterjedésű az áttétes

folyamat. Fontos a különböző metasztázisok (máj, tüdő) potenciális eltávolítása/reszekciója, hiszen a kuratív műtét – a sikeres (R0) reszekció – sokkal jobb prognózist, azaz kedvezőbb életkilátásokat jelent a beteg számára, megteremtve akár a teljes gyógyulás esélyét is.

Így azoknak a betegeknek az esetében, akiknél esély lehet a metasztázisok eltávolítására (ún. „borderline reszekábilis” betegek) a legaktívabb kemoterápiás kombináció alkalmazása javasolt – a nemzetközi és hazai incidencia adatok alapján a metasztatikus kolorektális betegek kb. 15–20 százaléka esetében várható sikeres metasztazektómia.

Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan randomizált, kontrollált vizsgálati eredmény, amely „szemtől szembe” hasonlítaná össze a bevacizumab és a cetuximab hatásosságát és tolerabilitási profilját ebben az ún. borderline reszekábilis betegcsoportban.

A költséghatékonysági elemzések ismeretében nagy kérdés, hogy egy sikeres R0 műtét után van-e szükség a továbbiakban is célzott terápiára, vagy elegendő a konvencionális kemoterápiák

alkalmazása. A másik igen jelentős kérdés, hogy a potenciálisan nem műthető betegek esetében a célzott terápiákkal elért túlélési előny milyen anyagi megterhelést jelent a biztosítók számára. Mindez az egyes analízisek precízebb kivitelezését és a költséghatékonysági modellek pontosabb megszerkesztését eredményezheti.

Az áttétes kolorektális rák HER1, azaz EGFR receptor-ellenes kezelését jelenti a cetuximab monoklonális antitest terápia. Érdekes momentum, hogy a szer törzskönyvi engedéllyel, utólagos statisztikai analízis alapján kereste meg a biomarkerét. Ebben nyilván markáns szerepe volt annak, hogy a másik EGFR-gátló, a teljesen humán monoklonális antitest panitumumab kezeléssel elért eredmények elemzésekor kiderült, hogy a K-RAS onkogén mutációja esetén az EGFR gátlók nem hatásosak az áttétes kolorektális rákban. 2009-ben a K-RAS teszt bekerült Európában és az USA-ban is a két készítmény törzskönyvi előírásába.

DR. DANK MAGDOLNA,  
Semmelweis Egyetem AOK Radiológiai  
és Onkoterápiás Klinika, Budapest

# Transzláció a személyre szabott orvoslás irányába

## Gyógyítás a posztgenomikus korszakban

A genomikai medicina, a XXI. század orvostudományának (a posztgenomikai érának) új ága a XX. század genomikai kutatásainak köszönhetően alakult ki. A genomika a neurológiára és pszichiátriára volt különösen nagy hatással, hiszen a XX. században az idegtudomány az orvostudomány egyik legdeskriptívbb diszciplínájának minősült. A legtöbb betegségnek nem volt hatékony terápiája, a diagnózis a klinikai kép alapján született, sok esetben nem értettük a betegség hátterében álló patomechanizmusokat, a betegségeket intuíciók és tapasztalatok alapján kezeltük.

### A genomika önmagában nem elég

A molekuláris biológiai kutatásoknak, és ezen belül a genomikának köszönhetően, ma már egyre több, elsősorban ritka neurológiai kórkép etiológiáját ismerjük. A genomikai neurológia egyik legfontosabb része a személyre szabott neurológia, amely az egyén genomikája, a rá ható környezeti hatások, és a betegsége jellemzőinek integrációjával szelektálja a beteget alcsoportokba, állítja fel a korai diagnózist és választja ki a leghatékonyabb, legkevesebb mellékhatással rendelkező terápiát. A gyakorlatban ez az orvosi ellátás genotípuson alapuló egyedi megtervezését jelenti. Ez a típusú betegellátás a molekuláris medicina egyik fő eleme.

A neurológiában a XX. század végének, az Agy évtizedének rendkívül sok új eredményt köszönhetünk. Az idegtudományok egyik legtermékenyebb korszakára esett a genomikai kutatások leghatékonyabb időszakai. Ennek lezárásakor léptünk át a jelenlegi posztgenomikai érába. A jelen közlemény annak bemutatására törekszik, hogy a genomika eredményei milyen hatást gyakorolnak a rutin neurológiai betegellátásra, hogyan változtatják meg a diagnosztikai és gyógyítási szokásokat (1. táblázat). A genomikai hatások elemzése során a külső környezeti tényezőket sem hagyhatjuk figyelmen kívül, hiszen a gén-környezet interakciók is rendkívül fontosak. A közelmúlt teljes genom asszociációs vizsgálatainak kudarcjai számos multifaktoriális kórkép vonatkozásában felhívták a figyelmünket arra, hogy sok esetben azért nem találtak megfelelő genetikai magyarázatot a betegség kialakulására vonatkozóan, mert nem vették figyelembe a környezeti tényezők trigger hatását a genetikailag arra hajlamosított egyénben. A betegségek keletkezését befolyásoló biológiai folyamatok komplexitása, a környezeti faktorokkal való interakciója arra utal, hogy az individuális genetikai információk nem transzlálhatók hatékonyan a személyre szabott terápiába. A személyre szabott kezelés feltevése a genomikai, epigenetikai, proteomikai, metabolomikai adatok integrációjára.

### A jelenkori neurológia feladatai

A genomika hatásának köszönhetően több száz neurológiai kórképben sikerült azonosítani a betegség hátterében álló patogén mutációkat, az arra hajlamosító kromoszóma régiókat. Az azonosított monogénes neurológiai kórképek általában a ritka betegségek közé tartoznak. A jelenlegi génhalászat célpontjai egyre inkább a poligénes betegségek, amelyekben a hajlamosító genetikai tényezők azonosítása sokkal bonyolultabb feladat, mint a mendeli öröklődésű betegségek okainak az igazolása. Az eddigi kutatások általában egy gén hatását elemezték, a jövő technológiái azonban arra készülnek fel, hogy a gének ezreinek hatását, interakcióját vizsgálják egyidejűleg, és ezek aktivációs-inhibíciós mintázatából következtessenek egy adott betegség kialakulására.

A posztgenomikai érában a neurológia feladatai és lehetőségei a következőképpen definiálhatók:

1. A nagy neurológiai kórképek gyakori variánsainak azonosítása. A teljes genom asszociációs vizsgálatok szuszceptibilitási génjeinek katalógizálása.
2. A központi és perifériás idegrendszer determináló gének expressziójának szimultán monitorozása mikrochip technikák segítségével. Az így kialakított globális expressziós profilok lehetővé teszik a korábban azonosíthatatlan betegségecsoportok felismerését. Ennek segítségével megismerhetjük az egyes betegségek hátterében álló mechanizmusokat, így az egyes terápiákra adott válasz és a mellékhatások is megjósolhatók lesznek.
3. A humán proteinek szintjének és azok módosulásainak

monitorozása tömegspektrometria vagy proteinchip detektorok segítségével.

4. Egyre nő az olyan betegségek száma, amely gyógyszerek segítségével kezelhetők.

5. Egyre nő a gyógyszerek hatékonysága, ha a rezpondereket és non-rezpondereket genotípusuk segítségével azonosítjuk.

6. Egyre inkább képesek leszünk a betegségeket megjósolni; a reaktív kezelés mellett a proaktív, preventív kezelés szemlélete terjed el.

7. A hatékonyabb gyógyszeres kezeléseknél köszönhetően a posztgenomikai érában a gyógyszeres kezelések háttérbe szorítják a sebészeti beavatkozásokat.

8. A genomikai alapú terápiák olyan neurológiai betegségek kezelését is lehetővé teszik, amelyekben ma még nem áll rendelkezésünkre kielégítő gyógymód.

A személyre szabott orvoslás (SZSZO) szemlélete nem *science fiction* ma már a neurológiában, hiszen számos gyakori és ritka betegségben is individualizált kezelési módokat alkalmazunk a mindennapokban. Az alábbiakban összefoglaljuk a legnagyobb populációt érintő neurológiai betegségekben és néhány, mindenki által jól ismert, de ritka neurológiai kórképben a prevenció, a predikció és az egyénre szabott kezeléseket mai lehetőségeit.

### Iszkémiás stroke szindróma

Az iszkémiás stroke szindrómán belül már ma is van lehetőség alcsoport képzésre, vannak jól ismert monogénes formák, melyek más és más patomechanizmus alapján eredményezik a stroke szindrómát. Ezek közül kiemelném a Fabry-kórt, ami egy lizoszómális enzim, az alfa-galaktozidáz hiány következtében kialakuló, X kromoszómához kötötten öröklődő betegség. Ma már lehetőség van az alfa-galaktozidáz enzim meghatározására, és abban az esetben, ha igazolódik az enzim deficiencia, rendelkezésünkre áll az enzim-pótló terápia. Ez a rekombináns fehérje csak ebben a betegségben előzi meg a stroke kialakulását.



Fotó: iStockphoto

A multifaktoriális iszkémiás stroke szekunder prevenciójában gyakran használt szer a trombocita aggregációt gátló clopidogrel. A szervezetbe juttatott molekula a citokróm P450C19 (CYP2C19) enzim segítségével aktiválódik, és így lesz képes a trombociták aggregációjának gátlására. Az enzim génjének egy gyakori pontmutációja, a CYP2C19\*2 funkcióvesztést eredményez. A mutációt hordozó allél heterozigóta formában csökkenti, homozigóta formában gátolja az aktív molekula létrejöttét. Ezért az ilyen alléllal rendelkező betegeknél a clopidogrel terápia nem alkalmas a stroke megelőzésére. A CYP2C19\*2 előfordulási gyakorisága az egyes populációkban változó, a legnagyobb incidenciát az ázsiai népcsoportokban detektálták, ahol a minor allél gyakorisága meghaladja a 30 százalékot. Az USA-ban az FDA kötelezővé tette a clopidogrel alkalmazási előírataiban annak feltüntetését, hogy mely genotípus esetében nem hat a gyógyszer, sőt szedése a szívinfarktus kialakulására hajlamosít. Saját vizsgálataink során a minor allél előfordulási gyakoriságát a magyar populációban 12,87 százalékban találtuk.

### Alzheimer-betegség

A betegségnek ismert fiatal korban kezdődő, monogénesen öröklődő, és késői életkorban kezdődő, poligénes, multifaktoriális variánsa. A multifaktoriális forma kialakulására eddigi ismereteink szerint leginkább az ApoE gén  $\epsilon 4$ -es allélja hajlamosít. Ez azt jelenti, hogy amennyiben valaki egy  $\epsilon 4$  kópiával rendelkezik, akkor az Alzheimer-kór 5–10 évvel korábban kezdődik, mint ha két  $\epsilon 3$  allélt hordoz. Abban az esetben, ha az  $\epsilon 4$  két kópiájával rendelkezik, 10–20 évvel korábban kezdődik az Alzheimer-betegség.

Számos kutatócsoport vizsgálta azt is, hogy az ApoE  $\epsilon 4$  allél hogyan befolyásolja az egyes gyógyszerekre vagy kombinációkra adott terápiás választ.

Ezek az eredmények ellentmondások. Egy közlemény szerint az ApoE és a butirilkolineszteráz K variánsának hatása függött össze a késői válasszal a kolineszteráz gátló adását követően. A kaukzusi populáció 15 százaléka nem megfelelően reagál a kolineszteráz gátlókra vagy nem kolinerg szerekre, illetve ezeknek a gyógyszernek az alkalmazása mellett nem kívánt mellékhatások jelentkeznek a CYP2D6 enzim genetikai eredetű funkciózavara esetén. A kolineszteráz inhibitorokra reagáló azonosításában a kolin acetiltranszferáz (CHAT) gén rs733722 polimorfizmus is segítségünkre lehet az esetek 6 százalékában. Ugyanakkor a CHAT gén polimorfizmusa az ApoE génnel interakcióban befolyásolja az Alzheimer-kór kialakulásának valószínűségét.

Az ApoE mellett további mintegy 20 gént ismerünk még az Alzheimer-betegséggel kapcsolatban, melyek a betegség genetikai rizikóját jelentik és a terápiás választ befolyásolhatják. Ezek közül a SORL1 gént egy izolált populáció, a Dominikai Köztársaság 6000 lakosának a vizsgálatánál fedeztek fel. Ennek a génnek bizonyos variánsai háromszorosára növelték meg az Alzheimer-kór rizikóját. Egy másik újonnan igazolt gén a CALHM 1, ami az agyi kalciumcsatorna egyik fő komponensét kódolja és a béta-amiloid szintet kontrollálja. Végül legújabbán a clusterin nevű apolipoproteint hozták még összefüggésbe az Alzheimer-kór kialakulásával, de erre vonatkozóan még ellentmondások az eredmények.

A genetikai rizikótényezők meghatározása mellett különböző képalkotó vizsgálatok is segítik a betegség korai felismerését. Ezek a béta-amiloid korai kimutatásán alapulnak, és a jövőben bevezetendő anti-amiloid-béta terápiához tudják a beteget már nagyon korai stádiumban szelektálni.

► Folytatás a 11. oldalon

### 1. táblázat. A genomika alkalmazási szinterei a neurológiában

#### Idegtudományok

- Molekuláris neuropatológia
- Molekuláris neurofarmakológia
- Neurológiai betegségek hátterében álló génvariánsok azonosítása
- Neurológiai szempontból releváns kórokozók genomikai vizsgálata
- Neurológiai betegségek transzgenikus modelljeinek kialakítása

#### Klinikai neurológia – A betegségek újradefiniálása és újraklasszifikálása

- Molekuláris diagnosztika
- Génterápia
- Személyre szabott medicina
- A diagnosztika és a terápia integrációja

► *Folytatás a 10. oldalról*

## Parkinson-kór

A levodopát sok esetben használjuk a Parkinson-kórban az extrapiramidális mozgászavar kontrolljára, de az egyes betegek válasza, illetve a gyógyszer mellékhatásai rendkívül változatosak. Az eltérő hatások alapján megértése nagymértékben módosíthatja a gyógyszerválasztást és gyógyszer dozíróját. Manapság bizonyos farmakogenomikai eredmények elengedhetetlenek a Parkinson-betegségre irányuló terápiák klinikai vizsgálataiban. A Parkinson-kór egyes alcsoportjainak ismerete is feltétlenül szükséges az optimális terápia kiválasztásához. Ma például már tudjuk, hogy a mendelien öröklődő, fiatal korban kezdődő, a parkin gén mutációja eredményezte Parkinson-kórban a beteg fiatal életkora ellenére levodopa kezeléssel érdemes a terápiát kezdeni, ugyanis ebben a formában a dopamin agonisták nem olyan hatásosak, mint a későbbi életkorokban kezdődő poligénes multifaktoriális formákban.

A Parkinson-kór korai diagnózisát célozza a dopaminerg rendszer radiotracer vizsgálata a képpalkotó eljárások segítségével, ami lehetővé teszi a betegség preklinikai fázisban való felismerését és a neuroprotektív terápia időben való indítását. A képpalkotó eljárás segíthet az egyes Parkinson-kórformák (például az amiodarone [antiaritmiás szer] okozta és a multifaktoriális Parkinson-kór) elkülönítésében is.

## Szklerózis multiplex

A szklerózis multiplex (SM) a központi idegrendszer autoimmun demielinizációs betegsége, mely már fiatal felnőttkorban sok esetben rokkantságot okozó megbetegedés. Az SM a klinikai tünetek alapján altípusokra osztható, melyek patomechanizmusa is feltételezhetően különbözik. A leggyakoribb a relapszáló-remittáló forma; ennek kezelése a leginkább megoldott. Az interferon-béta a betegek 50 százalékában csökkenti a relapszusok számát, lassítja a betegség progresszióját. A klinikai és radiológiai kritériumok alapján az interferon reszponderek és non-reszponderek kategorizálására jelenleg csak későn, 1–2 év elteltével kerülhet sor. Ez alatt az időszak alatt sok beteg nemcsak hogy nem reagál a terápiára, de számos nem kívánt mellékhatást is tapasztal a költséges kezelés alatt. SM-ben az első farmakogenomikai vizsgálatok a glatiramer-acetát hatékonyságát igyekeztek megjósolni a T-sejt receptor SNP-je (egy-nukleotid polimorfizmusa) alapján. Később az ATP-kötő kazetta transzporter polimorfizmusaival találtak összefüggést a mitoxantrone alkalmazása során. Az alacsony transzporter aktivitású betegek 3,5-szer jobban reagáltak a mitoxantrone-ra, mint a magas transzporter akti-

## 2. táblázat. A személyre szabott orvoslás (SZSZO) előnyei és korlátai

### Az SZSZO előnyei

- A gyógyszerválasztást a beteg genetikai profilja határozza meg.
- Drága kezeléseket nem indíthatunk definitív diagnosztikai eredmények nélkül.
- A genetikai szűrést a kezeléshez kapcsoljuk; ha az adott genetikai betegségben nincs megfelelő terápia, a beteg döntése, hogy kéri vagy sem a diagnosztikai tesztet.
- Költséghatékonyabbá válhat az egészségipar.

### Az SZSZO korlátai

- Nem minden neurológiai betegségben alkalmazható.
- Nem minden teszt és terápia kapcsolható össze. A komplikált diagnosztikák és a sebészi eljárások nem kombinálhatók.
- Ma még limitált a prevenció lehetősége.
- A betegellátás színvonalát javító különböző komponensek integrációja és ennek egészség-gazdaságtani hatásai további tanulmányokat igényelnek.

vitásúak. Manapság a figyelem főként az interferon ellen termelődött természetes antitestek jelenlétére irányul, hiszen ezek terápiarezisztenciát okozhatnak. Korábbi megfigyelések szerint a Myxovírus Rezisztencia Protein A (MxA) titere különböző lehet a remittáló-relapszáló és a primér progresszív SM interferonra reagáló formáinál. A természetes autoantitestek termelődése (így az interferon ellenes is) HLA asszociációt mutat, ami SM-ben is igazolódott. Joggal feltételezhetjük, hogy a genetikai polimorfizmusok lehetnek felelősek az interferon terápia adott válasz interindividuális különbségeiért. GWA (teljes genom asszociációs) vizsgálat során 18 új szuszceptibilitási SNP-t találtak, melyek felelősek lehetnek ezekért a különbségekért. Bár a fent említett GWA vizsgálatok a genom egészére kiterjednek és nagyszámú betegre vonatkoznak, a különböző csoportok által talált szuszceptibilitási gének között sok a diszkrepancia. Mivel általában nem szuszceptibilitási géneket, hanem szuszceptibilitási régiókat azonosítottak, ezek validálása elengedhetetlen ahhoz, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban ezek a kutatási eredmények használhatók legyenek.

## Epilepszia

Az epilepszia etiológiáját és így genetikáját illetően is nagyon heterogén betegségcsoport. Ennek következtében a személyre szabott orvoslás ebben a betegségcsoportban elsősorban a hatékony antiepileptikum választást célozza meg a genotípus segítségével. A mindennapi gyakorlatban a CYP2C9 és CYP2C19 genotipizálás javasolt a tartós fenitoin alkalmazás előtt. A több gyógyszerre is rezisztens epilepsziákban az ABCB1 gén minor alléljának a detektálása (TT genotípus) tanácsos.

## Narkolepszia

A narkolepszia kezelésében a modafinil előkelő helyet foglal el. A katekol-O-metiltranszferáz (COMT) gén funkcionális polimorfizmusa nemcsak a narkolepszia súlyosságát determinálják, hanem a modafinil hatékonyságát is megjósolhatják.

## Hiperkinetikus betegségek (ADHD – attention deficiency hyperactivity disorder)

A hiperkinetikus kórképek genetikai rizikótényezőjeként ismertek a Dopamine D4 Receptor (DRD4) 7 mikroszatellita repeat-je és a szerotonin transzporter gének polimorfizmusa. Az irodalmi adatokból kiderül, hogy a pszichostimuláns metilfenidát csak az esetek 70 százalékában enyhíti a tüneteket. A metilfenidát hatékonysága háttérben több gén polimorfizmusa is vizsgálta: a szerotonin transzporter (SLC6A4) 2. intronjában a VNTR variáns, és egy COMT polimorfizmus befolyásolta a gyógyszer hatását. A gén  $\times$  dózis interakciót a DRD4 promoterének és 3. exonjában levő polimorfizmusa, valamint az SLC6A4 promoterben levő inzerációs/delációs polimorfizmus befolyásolta. Az irritabilitást egy COMT variáns jósolja meg, a vegetatív tüneteket pedig az 5HTTLPR polimorfizmus.

## Izombetegségek

Az elmúlt évtizedek génterápiás kutatásainak eddig csak kevés klinikai gyakorlatban használható eredménye született. A neurológiában most zajlanak olyan klinikai vizsgálatok, melyek a Duchenne típusú izomdisztrófiás kislányok közül csak bizonyos mutációval rendelkező betegek számára fognak kezelési lehetőséget kínálni, így számukra valóban megvalósulni látszik a személyre szabott kezelés álma. Az exon skipping elvén alapuló génterápia segítségével az antisense oligonukleotiddal nem magát a gént javítjuk ki, hanem a gén messenger RNS-ét. Így ha egy betegnek az 51. exon előtti szakaszon a (47–50. exon közötti régióban) out of frame deléciója volt, ami korai stop kodont eredményezett, további mRNS szakasz kivágásával ez a stop kodon kiiktatható, és így az eredetnél csak alig kisebb, funkcionálisan aktív fehérje keletkezhet. Jelenleg két folyamatban levő klinikai vizsgálat is ezen az elven alapul, az AVI-4658 és a PRO051. Mindkettő eredményei biztatóak, de megjegyzendő, hogy viszonylag kis esetszámú vizsgálatokról van szó a betegség ritkasága

miatt. A harmadik gyógyszer egy orálisan alkalmazható, riboszómához kötődő kis molekula, amely a korai stop kodon átírását teszi lehetővé, így funkciójukat fehérréj eredményez.

## Agytumorok

Az agydaganatok kezelésében a kemoterápiára adott válasz monitorozása nemcsak a genotípus ismeretén alapszik, hiszen például a technécium 99m SPECT is megjósolhatja, differenciálhatja a kemoterápiára adott jó választ vagy rezisztenciát. Az MR spektroszkópia a tumor kolin/víz arányának detektálásával tudja előrejelezni, hogy a temozolomide terápia hatékony-e. Bizonyos biomarkerek, mint az O(6)-metilguanin-DNS-metiltranszferáz promoterének hipermetilációja az alkiláló kemoterápia hatékonyságát jósolja meg a glioblastome multiforme-s betegekben, és ebből a hosszabb túlélésre is következtethetünk.

A fentiekben összefoglaltak új trendet határoznak meg, amelyben a diagnosztika és a terápia egyre szorosabban kapcsolódik össze; ennek köszönhetően a jövőben az várható, hogy az egyes gyógyszerek hatékonyságát, illetve biztonságosságát megcélzó diagnosztikumok és a gyógyszerek együtt kerülnek fejlesztésre és bevezetésre. Nemsokára nemcsak a diagnosztikus és terápiás protokollok, de



a gyógyszeralkalmazási előíratok is fel fogják tüntetni, hogy milyen genetikai variánsal rendelkezők számítsanak optimális hatásra, és mely betegek azok, akik veszélyeztetettek. Mivel a genetikai okokra irányuló kezelések sokkal specifikusabbak, mint a korábbi általános tüneti kezelések, egyes diagnosztikai módszerek a target gének, proteinek aktivitásának mérésére fognak irányulni és ennek folytán a betegség lefolyása monitorozhatóvá válik. Mielőtt új terápiát írunk elő, kötelező lesz elvégezni az adott génmutációk tesztjét. Ennek az eredményétől fog függni, hogy milyen kezelést kap a beteg és hogy az mennyire lesz költséghatékony.

Vajon hogyan hat az egészségiparra, ha a mindennapi gyakorlatban elterjed a személyre szabott orvoslás? A kérdésre adott válasz számos területet érint, ugyanis az SZSZO-nak köszönhetően a betegségeket újra fogjuk definiálni a genomikai

információk segítségével: jobban megértjük a betegségek patomechanizmusát, a molekuláris metodikák alkalmazása lehetővé teszi a betegségek korai felismerését és hatékonyabb menedzsmentjét, a gyógyszereket egyre inkább a genotípus információ alapján fogjuk kiválasztani, a gyógyszerek alkalmazása előtt a toxicitást előrejelző tényezőket kiszűrjük. A diagnózis a jövőben nagyon széles alapokon fog nyugodni, a rizikófaktorok felmérésétől a terápiák monitorozásáig. Ezekhez csatlakozik a prevenció, ami a kockázati tényezők becsülésének a modifikációján, vagy preemptív kezelésen alapszik. Ahhoz, hogy a diagnosztikát a terápiás procedúrába beleépíthessük, kulcsfontosságú annak elérhetősége és megfizethetősége. Az SZSZO előnyeit és korlátait a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A preventív szemléletű gyógyításnak az első feltétele a szűrés, amely akkor lenne a legideálisabb, ha a betegséget okozó rizikótényezőket a betegség kialakulása előtt észrevennénk, és a betegséget megelőznénk. Ezek a nagy népcsoportokat érintő betegségek esetén általában jól ismert környezeti tényezők, de vannak olyan betegségek, amelyekben genetikailag meghatározottak. Ezek diagnosztikája is a preventív stratégia alapját képezi. Az automatizált genotipizálás lehetővé teszi majd az individuális rizikóprofil felállítását. A kockázat proaktív azonosítása a prevenció és az ésszerű menedzsment irányába változtatja az egészségipart.

Ha nem tudjuk a betegséget még a tünetek kialakulása előtt kiszűrni, akkor arra törekszünk, hogy azt minél korábbi fázisban ismerjük fel. A neurológiában számos degeneratív betegség ismert, ahol a kórképek korai felismerése a progresszió lassítását célozza. A rizikófaktor korrekció megakadályozza a betegség vagy komplikáció kialakulását. A preemptív kezelés lényege a genetikai rendellenesség korrekciója.

A megfelelő diagnosztikus teszt nemcsak a terápiás sikert detektálja objektív módon, hanem a terápiás hibát is nagyon korán észleli, és időben jelzi a változtatás szükségességét. A neurológiai betegségekben a terápiás választ leginkább funkcionális agyi képpalkotó vizsgálatokkal lehet követni. A molekuláris folyamatok *in vivo* követésére a PET a legspecifikusabb és legspecifikusabb képpalkotó technika, amely lehetővé teszi a gyógyszer emberi testre kifejtett direkt hatásának elemzését is.

Összegezve: az új molekuláris diagnosztikai eszközök a klasszikus diagnosztikai eljárások fontos kiegészítői lesznek, és a molekuláris diagnosztikumok és biomarkerek a terapeutikumok biztonságosabb és hatékonyabb alkalmazását teszik lehetővé.

# Terápia EGFR-mutáció és ALK-pozitivitás alapján A tüdőrák egyénre szabott kezelése

**A tüdőrákok, ezen belül az adenokarcinómák egyénre szabott kezelésében az elmúlt évek jelentős előrelépést hoztak. Az EGFR-mutáns státusz és az ALK-pozitivitás alapján alkalmazott célzott biológiai kezelésekkel a standard kezelésekhöz képest szignifikánsan jobb válaszadási arányt, hosszabb túlélést érnek el, jelentősen kevesebb mellékhatás mellett, ami e drága kezelések esetén jobb költség-haszon arányt is jelent.**

Az Amerikai Onkológus Társaság (ASCO) napokban megtartott kongresszusán és a közelmúltban megjelent közleményekben lényeges előrelépés figyelhető meg a tüdőrák egyénre igazított kezelésének mindennapi alkalmazásában.

A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) első sikeres biológiai célzott kezelésének közlésekor még csak sejtették, hogy az EGFR-gátló, kis molekulású tirozinkinázgátló (TKI), az erlotinib (Tarceva®), egy klinikai jellemzőkkel jól körülírható fenotípusban (nem dohányzók, nők, ázsiaiak és

adenokarcinómások) kiemelten hatékony. A rendelkezésre álló kisszámú tumormintában elvégzett EGFR mutációanalízisek funkcionáló aktivációkat igazoltak a teljes vagy részleges tumorválaszt (CR vagy PR) mutató betegek daganatszövetében. Ennek alapján indult el a másik EGFR-gátló TKI-vel, a gefitinibbel (Iressa®) a csak ázsiai, nem dohányzó, adenokarcinómában szenvedő betegeket bevonó IPASS-vizsgálat, amely elsődleges célként azt elemezte, vajon ebben a betegcsoportban a standard kemoterápiával egyenlő hatékonyságú-e a gefitinib a prog-

ressziómentes túlélés (PFS) vonatkozásában. A vizsgálat korszakalkotó eleme azonban az volt, hogy prospektíven gyűjtött, nagyszámú daganatmintából, exploratív biomarkervizsgálatokat valósított meg. A vizsgálat szignifikánsan hosszabb PFS-t igazolt az EGFR-mutáns adenokarcinómás betegek gefitinib kezelése kapcsán a standard kemoterápiához képest, míg a mutációt nem hordozó daganatos betegek esetében a kemoterápia volt szignifikánsan hatékonyabb. Még nagyobb eltérést mutatott a két kezelés hatékonysága azokban a vizsgálatokban, (mint pl. az erlotinibbel végzett EORTC vagy OPTIMAL), melyekbe csak igazoltan EGFR-mutáns betegeket válogattak be. A legújabb közlések szerint ebben a betegcsoportban a célzott kezeléssel 9,4, illetve 13,7 hónapos PFS-t értek el, míg a kemoterápiával ez csak 5,2, illetve 4,6 hónap volt. (A teljes túlélésben ez az előny azért

nem jelenik meg, mivel a betegek a kontroll karról szinte 100 százalékban részesülnek TKI-kezelésben másodvonalban.) A fentiek alapján új standardként jelenik meg a nemzetközi ajánlásokban az előrehaladott vagy áttétes EGFR-mutáns NSCLC elsővonalbeli kezelésére az EGFR-gátló TKI kezelés. Amennyiben a betegnél az első vonalban standard kemoterápiát alkalmaztunk, de a mutáció kimutatható, akkor másod-, illetve harmadvonalban mindenképpen TKI adása javasolt, mivel ezzel akár 22–24 hónapos teljes túlélést is elérhetünk. Hasonlóan új követelményként fogalmazódik meg az adenokarcinómás betegek kezelésének megkezdése előtt az EGFR-mutáció és a K-RAS mutáció kimutatása (utóbbi jelenléte kizárja az EGFR-gátló kezelés sikerét). Ehhez kapcsolódik egy amerikai munkacsoport érdekes beszámolója, akik szűrővizsgálatként javasolják a tiroid transzkripció faktor (TTF-1) kimutatását az EGFR-mutáns státusz meghatározása előtt. Ez a vizsgálat minden tüdőrákot vizsgáló laboratóriumban a rutinvizsgálatok közé tartozik, hiszen segítségével a metasztatikus adenokarcinómák és primér tüdőrákok közötti különíthetőségük egymástól. A szerzők szerint a TTF-1-negatív daganatokban nem érdemes az EGFR-mutáció kimutatást elvégezni, mivel az általuk vizsgált 693 adenokarcinómából, a 224 EGFR-mutáns minta közül csak kettő bizonyult TTF-1-negatívnak. Eredményeik alapján a TTF-1 negativitása 99 százalékos valószínűséggel előrejelzi az EGFR vadtypust, segítségével a betegek 30 százalékánál korábban meg lehet kezdeni a kemoterápiát, és nem szükséges elvégezni a költséges mutációanalízist.

Ehhez a területre kapcsolódik még az ONCOLOG Group munkacsoport új megfigyelése is, miszerint a latin-amerikai népességben a kaukázusi populációhoz képest gyakoribb az EGFR-mutáció jelenléte (25 százalék vs. 15 százalék). Ez felveti, hogy a későbbi klinikai vizsgálatokban erre a népességre speciálisan tervezett alvizsgálatok lesznek szükségesek, hasonlóan az ázsiai betegekhez.

Újabb alkalmazási lehetőségeket vet fel az a felismerés, hogy az EGFR-mutáns betegek esetében hatékonyabb a radioterápia. Egy fázis II vizsgálatban adenokarcinómás betegekben erlotinibet radioszenzitizerként alkalmaztak konkurráló kemoterápiával (kivéve a kemoterápia napján). A betegek harmadánál CR-t, további 50 százalékuknál PR-t lehetett a fenti protokollal elérni, kiemelkedően magas medián teljes túléléssel (25,8 hónap) és 84 százalékos egyéves túléléssel. A vizsgálat

szerint az erlotinib nemcsak az EGFR-mutáns daganatokban volt kedvező hatással a sugárterápia eredményességére, hiszen a vizsgálati csoportnak mindössze 12 százaléka volt mutáns.

Az elsődleges terápia megválasztásához nyújthat segítséget egy német centrumok által végzett vizsgálat, melyben elsővonalban alkalmazott Avastin® (bevacizumab)+gemcitabin+cisplatin, illetve bevacizumab+erlotinib kezelés eredményeit hasonlították össze a betegek EGFR-mutáns státuszát figyelembe véve. Az EGFR-mutáns betegek esetében az erlotinibet tartalmazó kezeléssel 25 százalékos válaszarány (RR) és 16,9 hónapos medián teljes túlélés (OS) volt elérhető, míg az EGFR WT betegeknél lényegesen hatékonyabb volt a bev+kemoterápia (RR 36,6 százalék és OS 18,1 hónap). Bár ezek az adatok még további prospektív vizsgálatok kapcsán megerősítésre szorulnak, de mindenképpen elgondolkoztatóak.

Hasonlóan izgalmas újdonság az afatinib, egy irreverzibilis EGFR-gátló tirozinkináz, amely az előzetes eredmények alapján a szerzett EGFR-rezisztencia eseteiben nyújthat majd további kezelési lehetőséget. Jelenleg zajlanak azok a fázis III-as vizsgálatok, melyek az afatinib másodvonalbeli hatékonyságát elemzik kombinációban alkalmazva a standard docetaxel, illetve pemetrexed kezeléssel szemben (LUME Lung 1 és 2) igen nagy betegszámon (n=2600).

Mivel az EGFR-mutáns betegek az összes NSCLC-beteg mintegy 15 százalékát alkotják, nagy az igény olyan egyéb mutációk kimutatására, amely a betegek további csoportjának nyújthat – a standard kezeléssel elérhetőhöz képest – szignifikánsan hosszabb progressziómentes és teljes túlélést. Az ilyen irányban végzett kutatások közül a klinikai eredményesség szempontjából legnagyobb jelentőségűnek az anaplasztikus limfóma kináz transzlokációja és EML-4 fúziós proteinje (ALK-EML4) tűnik. Az NSCLC-s betegek közel 5 százalékánál, szinte egyöntetűen adenokarcinómákban kialakult molekuláris eltérés jellemzője, hogy kizárja a K-RAS és az EGFR-mutáció párhuzamos jelenlétét, azaz kimutatása az EGFR-gátló kezelésre nézve negatív prediktív vonatkozású. Ezek a betegek általában fiatalabbak az átlagos NSCLC populációhoz képest, nagyrészt nem dohányzók, egyes retrospektív elemzések szerint a daganat biológiai indolensebb viselkedést mutat. A kimutatás azonban jelenleg még nehézkes, mivel *in situ* hibridizációval (FISH) történik, melyhez a kis mennyiségű, paraffinba

► Folytatás a 12. oldalról

ágyazott tüdőrák minták általában ritkán elégségesek. Annál érdekesebb *Mitsudomi* és munkatársainak összehasonlító vizsgálata, amelynek során az ALK-transzlokáció kimutatására alkalmas módszereket hasonlították össze. Az elemzett 354 reszekciós és 44 biopsziás minta kapcsán megállapították, hogy a magas érzékenységgű immunhisztokémiai (IHC) kimutatással negatív mintákban a jóval érzékenyebb FISH vagy a direkt DNS szekvenálással sem lehetett kimutatni a fúziós gént. Ennek alapján a daganatok szűrésére alkalmasnak gondolják a paraffinba ágyazott és a kis mennyiségű biopsziás minták esetén is az IHC kimutatást. Hasonló következtetésre jutott egy másik munkacsoport is, akik negatív IHC esetén nem javasolják a költséges további vizsgálatok végzését, csak ha a mintában 2–3+ pozitívítást észleltek (hasonlóan a HER2 kimutatáshoz).

Az ALK-pozitív betegekben a PROFILE 1005 fázis II vizsgálatban különösen hatékonyak bizonyult a crizotinib alkalmazása. Az előzetes kemoterápiát követően progrediált 136 beteg 88 százaléka az előzetes értékelés szerint 9 héttel a kezelés megkezdését követően még aktív kezelésben részesült, 83 százaléknál objektív daganatszregorodás volt megfigyelhető (ami 41 százaléknál meghaladta a 30 százalékot), és mindössze 7 beteg progrediált. A kezelés mellékhatásai általában enyhék voltak (hányinger, hányás, látászavar), és két, kezeléssel összefüggésbe hozható halálesetről számoltak be. Más centrumokból származó retrospektív elemzések szerint az ALK-pozitív betegeknek másod-, illetve harmadvonalon adott crizotinib kezeléssel szignifikánsan hosszabb túlélést értek el (1 éves túlélés 71 vs. 46 százalék, 2 éves túlélés 61 vs. 9 százalék), mint annak hiányában.

Hasonlóan izgalmas kérdést vet fel, hogy az ALK-pozitív betegek esetében a pemetrexed kezelés szignifikánsan hatékonyabb volt az egyéb kombinált kemoterápiákhoz képest: a PFS elérte a 9 hónapot (a historikus 3–4 hónapoz képest). Koreai szerzők egyenesen prediktív faktorként valószínűsítik a pemetrexed kezelés vonatkozásában az ALK-pozitív betegek az EGFR-mutáns és a WT betegekkel összehasonlításban szignifikánsan magasabb RR-t (46,7 százalék vs. 4,7 vs. 16,2 százalék) és progresszióig eltelt időt (9,2 vs. 1,4 vs. 2,9 hónap) mutattak, a többszörös varianciaanalízisben pedig egyedül az ALK-státusz volt független prediktív tényező a pemetrexed kezelés hatékonyságát illetően.

DR. TOLNAY EDINA

Törökbalinti Tüdőgyógyintézet

## A melanómások 20 százaléka elérheti az ötéves túlélést Egyénre szabott kezelés a melanoma malignum terápiájában

**Világszerte nő a fehérbőrű lakosság körében a festékes bőrdaganat, a melanoma malignum gyakorisága. Hasonló tendencia figyelhető meg hazánkban is: a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint az utóbbi időben az újonnan diagnosztizált melanómás betegek száma meghaladta az évi kétezret. Öröndetes, hogy folyamatosan javul a lakosság bőrdaganatokkal kapcsolatos tájékozottsága és egyre több prevenció program segíti a bőrgyógyászokat a melanóma korai felismerésében. Ennek eredményeképpen nőtt a korai stádiumban felismert bőrdaganatok aránya és szerencsére a mortalitás sem követte a rohamosan növekvő incidenciát. Megjegyzendő azonban, hogy a már előrehaladott melanómák abszolút száma viszont nem csökkent lényegesen az elmúlt harminc évben, így manapság is évente háromszáznál több áttétes melanómás beteget veszünk el hazánkban.**

Napjainkig az áttétes melanóma kezelésében használt klasszikus onkoterápiás modalitások, mint a dacarbazin alapú kemoterápia, immunterápia, sugárterápia, igen szerény eredménnyel kecsegtettek. Az elmúlt néhány év molekuláris genetikai alapú kutatásának eredményeként derült fény arra, hogy a korábban klinikai megfigyelések alapján elkülönített, eltérően viselkedő melanóma alcsoportok háttérében különböző jelátviteli utak károsodása áll. Hasonlóan más szolid daganatokhoz, a genetikai hibák ismerete megnyitotta a molekulárisan célzott kezeléseket, így a paradigmaváltás lehetőségét melanómában is.

A tavalyi és a napokban lezajlott idei Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) plenáris ülésének szenzációja volt két olyan szer bemutatása, melyek várhatóan mérföldkőnek tekinthető változást hoznak az áttétes melanóma kezelésében.

### Ipilimumab

Az egyik ilyen szer az ipilimumab, amelyet a korábbi klinikai vizsgálatok eredménye alapján az FDA már az idén márciusban törzskönyvezett a metasztatikus melanóma kezelésében. Hatása a T-sejt aktiváció modulálása révén valósul meg, az immuntolerancia kifejlődésének gátlása anti-CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen) antitesttel szignifikánsan meghosszabbítja mind a tünetmentes, mind a teljes túlélést első- és másodvonalbeli kezelésként is a metasztatikus melanómában. Másodvonalbeli kezelésként gp100 vakcinával összehasonlítva mutatkozott a túlélési előny, míg első vonalban az „arany standard” kemoterápiának számító dacarbazin kezeléssel hasonlították össze az ipilimumab hatékonyságát. Az ipilimumab alkalmazása mellett a klinikai válasz később jelentkezik, mint amit kemoterápiás kezelése során tapasztalunk, viszont jóval hosszabb ideig áll fenn. A daganatos válasz értékelésére új kritériumrendszert is felállítottak, mivel a retrospektív értékelések során arra derült fény, hogy a szokásos RECIST kritériumok alapján kapott értékek nem valóságok, ugyanis kezdeti progresszió, új léziók megjelenése

után is tapasztaltak teljes regressziót. Másodvonalbeli kezelésként alkalmazva, a metasztatikus melanómában szenvedők közel fele élt egy év elteltével, a két év után élők – a kezelték ötöde – szinte mindannyian megérték az 5 évet. Mellékhatásai elsősorban az immunrendszert érintik, és akár súlyos szövődmények is adódhatnak. Leggyakoribbak a bőrkiütések és a hasmenéses panaszok, időbeni kezelésükkel azonban az életveszélyes komplikáció megelőzhető. A pajzsmirigy-



funkció zavara és más endokrinopátia sem ritka a kezelés során, de ezek szintén kezelhetők.

Napjainkban adtak arról is hírt, hogy más daganatok kezelésében, így pl. metasztatikus prosztatarákos betegeknek is rendkívül ígéretes a szer.

### Vemurafenib

A MAPK (mitogén-aktivált proteinkináz)-szignalizációs útvonal molekuláiban bekövetkező mutációk gyakoriak melanómában. A daganatok kb. 80 százaléka RAS (rous avian sarcoma homologue) vagy BRAF (raf murine sarcoma viral oncogene homologue) mutációt hordoz. A BRAF gén mutációi közül a leggyakoribb a 600-as aminosav pozíciót érintő glutaminsav/valin (BRAF V600E) csere. A múlt évben a *Nature* című szaklap szenzációja volt, hogy közölték, kifejlesztésre került egy vemurafenib (PLX 4032) nevű molekula, mely egy igen hatékony mutáns BRAF inhibitor. Az első klinikai kísérletek biztató eredményt adtak, és szintén az idei ASCO ülésen mutatták be annak a fázis III, BRIM 3 névvel illetett klinikai vizsgálatnak az eredményét, melyben a vemurafenib igen

hatékonyan bizonyult áttétes melanómás betegek kezelésében. Több mint 2000 metasztatikus melanómában szenvedő beteget választottak be a multicentrikus vizsgálatba és végezték el a mutáció analízist, közülük 675 betegnél mutatták ki a BRAF V600E mutációt. A betegek egyenlő arányban részesültek vemurafenib (napi kétszer 960 mg dózisban, szájon át) illetve dacarbazin (3 hetente 1000 mg/m<sup>2</sup> intravénás infúzió) kezelésben. A vizsgálatok alapján a vemurafenib 63 százalékkal

csökkentette a halálozás rizikóját (HR=0,37, p<0,0001), és 74 százalékkal a progresszió bekövetkezésének az esélyét (HR=0,26, p<0,0001) a jelenlegi standard kezelésnek tekinthető kemoterápiához, a dacarbazinehoz viszonyítva. A vizsgált betegekben a vemurafenib kezelés hatására közel kilencszeresére növekedett az objektív válaszarány (48,4%) a standard dacarbazine kezeléshez képest (5,5%, p<0,0001). A vizsgálatba bevont betegek 6 hónapos túlélési aránya 84 százalék volt. A túlélési előny és a tumor méretének csökkenése függetlennek bizonyult az életkortól, nemtől, valamint az ECOG státuszról és a betegség egyéb rizikófaktóraitól is. Már a korai klinikai vizsgálatok iskedvező mellékhatásspektrumról számoltak be. Ennél a szernél is elsősorban fényérzékenységre, bőrkiütésre, izületi fájdalomra panaszok fordultak a kezelt betegek. Szokatlan és sokak által kifogásolt komplikáció volt a viszonylag nagyszámú keratoakantóma és a keratoakantóma talaján kialakult laphámrák megjelenése a kezelés során. Mindenesetre a korábbi kedvező tolerabilitási adatok ebben a III. fázisú vizsgálatban is megerősítésre kerültek:

grade 3 artralgia 3 százalékbán, rash 8 százalékbán, keratoakantóma 2 százalékbán, keratoakantóma talaján kialakult laphámrák 12 százalékbán, fáradékonyság 2 százalékbán fordult elő a vemurafenibvel kezelt csoportban.

Felvetődik sokakban a kérdés, hogy egyéb daganatok kialakulását vajon hogyan befolyásolja a vemurafenib a túlélő betegeknek? Az eddigi eredmények nem jelezték belső szervek daganatok kialakulásának fokozott kockázatát. A szervtranszplantált betegekben és más immungyengeségben szenvedőknél is látunk az immunszuppresszív kezelés következtében kialakuló bőrtumorokat, nagyszámú keratoakantómát, melyek leginkább a betegek életminőségét befolyásolják, életkilátásukat nem. A betegkövetésben ezekre a látható mellékhatásokra egy alapos fizikális vizsgálat könnyen fényt deríthet, így vélhetően nem lehetnek gátjai egy egyébként sikerrel kecsegtető kezelésnek.

### Nagy előnyök, kis hátrányok

A bőrdaganatok közül a metasztatikus melanóma napjainkban a már gyógyszerként rendelkezésünkre álló klasszikus onkológiai fegyvertárral nem gyógyítható. Az újonnan kifejlesztett célzott kezelésekkal számos szokatlan, akár újabb daganatos mellékhatással is számolnunk kell. A keratoakantóma vagy a talaján kialakult laphámrák azonban kis sebészi kimetszéssel szinte száz százalékbán gyógyítható, így egy halálos kór kezelésében a kevésbé veszélyes második daganat megjelenése vállalható, ha ezzel a beteg életét megmentjük vagy legalább évekkel meghosszabbítjuk.

A nemzetközi tudományos fórumokon a legtöbb vélemény szerint a BRAF gátlók és az immuntolerancia kialakulását gátló ipilimumab kombinált kezelés lesz a leghatékonyabb a többszörös metasztázisban szenvedő melanómás betegek gyógyításában.

A jövőben ezek a molekulárisan célzott kezeléseket más szemléletre tanítanak bennünket, onkológusokat, onkológiai szakdolgozókat. A molekuláris genetikai tesztek segítségével már személyre szabottan választhatjuk ki, hogy várhatóan milyen gyógyszeres kezelés lesz sikeres az adott betegnél. Az új szerek alkalmazása pácienseinktől pontosabb együttműködést, toleranciát és kitartást igényel, a teljes gyógyulás reményében. Örömeinkre szolgál, hogy a dermatológiában dolgozó onkológusok is láthatják, hogy dereng a fény az alagút végén!

DR. OLÁH JUDIT

SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged



# A kimutatott veserákok harmadánál már van áttét

## A vesedaganatok célzott kezelése

**A vesedaganat a legmalignusabb urológiai tumor, az összes rosszindulatú elváltozás 3 százalékát alkotja. Számuk egyértelmű növekedést mutat, az utóbbi 30 évben közel 50 százalékos emelkedést tapasztalhattunk, a jelenség eredete azonban nem tisztázott.**

A régi könyvek a klasszikus triász: fájdalom, hematuria, tapinthatóság nevezik meg tünetegyüttesként, napjainkban azonban többségében az egyéb ok miatt végzett vizsgálatok kapcsán, incidentális megjelenésével találkozunk. A veserákot az esetek 65–80 százalékában tünetmentes betegek, ultrahangvizsgálattal diagnosztizálják; rossz hír, hogy ekkor az esetek harmadában már áttét is kimutatható, ez a stádium pedig már csak szerény eredménnyel kezelhető. A lokalizált daganatok eltávolítását követően az esetek 20–30 százalékában keletkezik a későbbiekben áttét.

### A reménytelen jövő

A metasztatikus veserák kezelése régóta kihívás, számtalan citosztatikus szert próbáltak ki, lényegében eredménytelenül. Hasonló kudarc volt a veseágy és az áttétek sugárkezelése, indikációja egyedül a csontmetasztázis fájdalmának palliatív csökkentésére maradt meg.

Csaknem 20 éve annak, hogy a citokinek alkalmazásával fordulatot reméltünk ennek a befolyásolhatatlan, halálos kórnak a kezelésében. Az interferon és az interleukin alapú kezelések azonban csak a jó állapotú, leginkább egyedül tüdőáttéttel rendelkező betegeknél értek el szerény eredményeket, jelentős mellékhatások jelentkezése mellett. Az IL-2 fennmaradó létjogosultsága érdekes kérdés, hiszen ma már egyértelműen megjósolható az IL-2-re adandó terápia

piás válasz és a klinikai hatékonyság a karboanhidráz IX expressziójának emelkedettségével. Ha a karboanhidráz meghatározás elterjedhetne a mindennapi gyakorlatban, úgy nagy biztonsággal meg lehetne határozni, hogy mikor érhetnének el látványos sikereket IL-2-t tartalmazó terápiákkal. Tekintettel azonban arra, hogy a citokin terápiára választ adó betegek aránya 15 százalék körüli, igazi megoldást ez sem jelenthet.

További izgatott várakozás övezte tehát az áttétes vesedaganat eredményesebb gyógyszeres kezelését. Az, hogy az angiogenezis gátló szereknek szerepe lesz a kezelésben előre „kódolható” volt, hiszen a vesetumor a szervezet egyik leginkább érgazdag struktúrája. A célzott daganatellenes kezelésben alkalmazott szerek klinikai bevezetését követően igazolódott is ez a várakozás. Az áttétes vesedaganat progressziójára gyakorolt jelentős hatását követően, a fázis II vizsgálatok után több szert – amelyeket legtöbbször a világossejtes áttétes veserákok kezelésénél vizsgáltak – elsővonalbeli kezelésként regisztrálták.

A kezelések indikációit az immunterápiánál alkalmazott Motzer szerinti prognosztikai besorolás alapján határozzák meg.

Az MSKCC prognózis besorolás az alábbi öt rizikófaktort veszi figyelembe:

- szérumban laktát-dehidrogenáz a normál érték 1,5-szerese;
- hemoglobinszint a normál érték alatt;
- a korrigált szérumban kalcium több mint 2,5 mmol/l;
- a betegség diagnosztikájától a randomizációig eltelt idő kevesebb, mint 1 év;
- a Karnofsky státusz 60–70 százalék.

Jó, illetve közepes prognosztikai csoportba sorolható a beteg, ha a fentiek közül egy vagy két faktor szerepel, magas rizikócsoportba, ha ennél több.

### A gyógyszerpaletta

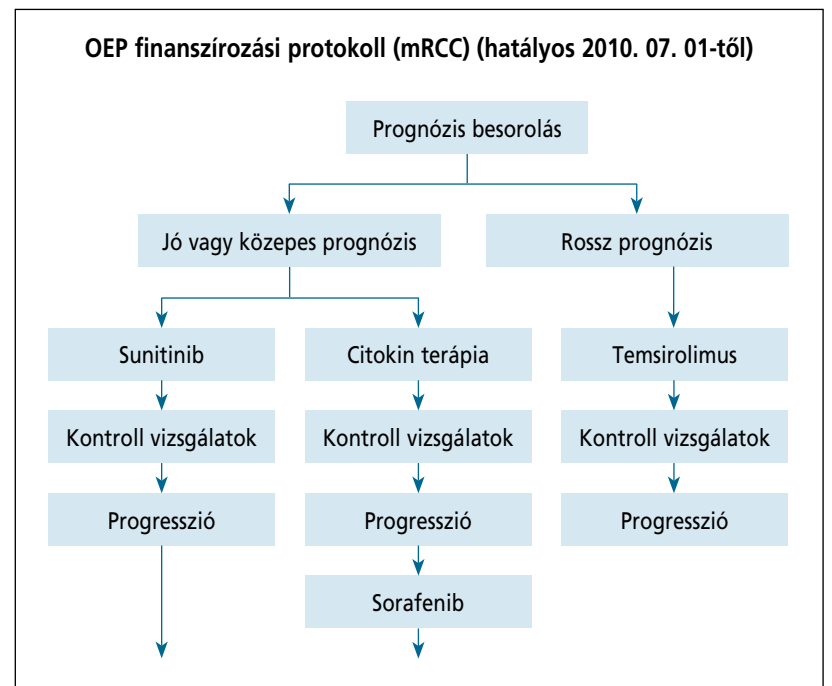
Jelenleg hat gyógyszert regisztráltak metasztatikus vesesejtes daganat kezelésére: az mTOR gátló csoportba sorolt everolimust (Afinitor), és temsirolimust (Torisel), valamint a tirozinkinázgátló csoportba tartozó sunitinibet (Sutent), sorafenibet (Nexavar), bevacicumabot (Avastin), és a pazopanibot (Votrient). A fenti szerek indikációs területe nemzetközi ajánlások szerint szabályozott (1. ábra). A legújabb regisztrációra váró szerrel, az axitinibbel szerzett kezelési tapasztalatokról az e sorok írása idején zajló ASCO keretein belül számolnak be. (Az ASCO kongresszusról külön cikkben olvashatnak beszámolót.)

Magyarországon kezdetben ezeket a jelentős költségvonzatú gyógyszereket csak az eredménytelen citokin kezelést követően indikálhattuk. Nagy eredménynek tudható be, hogy egy éve már az elsővonalbeli használatra is lehetőség van, erre onkológiai centrumokat jelöltek ki. Az is jelentős előrehaladásnak könyvelhető el, hogy mindhárom kockázati csoport esetén elérhető vesedaganatok esetén a célzott daganatgátló kezelés.

Nem véglegesen eldöntött kérdés, hogy a tirozinkinázgátló kezelés mellett fellépett progresszió esetén mely gyógyszert alkalmazzuk. A jelenleg érvényben lévő guideline-ok az mTOR gátlók használatát javasolják. Hazánkban jelenleg másodikvonalbeli célzott kezelés csak egyedi méltányossági kérelem alapján adható. Bár belátjuk ennek anyagi korlátait, további elmozdulást remélünk; ez esetben terápiás stratégiánk megfelelne a nemzetközi előírásoknak (2. ábra).

Röviden ismertetjük a fenti vegyületeket és a fázisvizsgálatok alapján meghatározott helyüket.

A **sunitinib** (SUTENT®) – Hatékony angiogenezis gátló, melynek közvetlen tumorgátló hatása is van. A sunitinib úgynevezett kettős angiogenezis gátló, hiszen az endotél sejtek által expresszált VEGF receptorok mellett a periciták által expresszált PDGF receptorokat is gátolja, így az érindotél kialakulásának gátlása mellett az érstabilitás is



Érvényben lévő hazai finanszírozási protokoll

károsul. Ezek összessége hatékony angiogenezis gátlást eredményez. Gyógyszerformája per os adandó kemény kapszula. Multikinázgátló sajátosságából fakadóan több tumortípusban is hatékony lehet. Jelenleg indikációval rendelkezik az mRCC első- és másodikvonalú kezelésében, valamint imatinibrezisztens/intoleráns gasztraintesztinális stróma tumorban (GIST), emellett fázis II-es és III-as tanulmányokban vizsgálják hatékonyságát és biztonsági profilját metasztatikus emlő- (mBC) és nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC), kolorektális (mCRC), pankréász-, illetve egyéb urogenitális tumorokban.

A **temsirolimus** (TORISEL®) – Az mTOR intracelluláris onkogén gátlói, a rapamycin nevű makrolid szerkezetű immun-suppresszív antibiotikum származékai. A rapamycin target mTOR (mammalian target of rapamycin) egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerül, nemcsak a veserák, de más terápiás területek vonatkozásában is. Az mTOR 1-es komplexe (mTORC1) fokozza a HIF bekerülését a sejtmagba, gátlása tehát a HIF-en keresztül érvényesülő angiogenezis gátlás, ami a tumorsejtek osztódásának közvetlen gátlásával is együtt jár.

Metasztatikus veserákban szenvedő, rossz prognózisú betegek elsővonalú kezeléseként ma a temsirolimust tartják a standard terápiának.

A temsirolimus a rossz prognózisú mRCC elsővonalú terápiája mellett indikált még kiújuló és/vagy refrakter köpenysejtes limfómában (MCL) szenvedő felnőttek kezelésére.

A **sorafenib** (Nexavar®) – Kis-molekulájú, per os alkalmazható multikináz inhibitor, amely antiproliferatív és antiangiogén hatással rendelkezik. Több táma-

dáspontját is leírták: gátolja az onkogenezisben fontos szerepet játszó Raf-kinázok két altípusát, emellett VEGF és PDGF receptor inhibitor, valamint egyéb molekuláris támadáspontjai (FLT-3, c-KIT, RET) is ismertek. A sorafenib több-célpontú tirozinkináz inhibitorként egyszerre képes blokkolni a daganatképződés két fő tényezőjét: az onkogenezist – a Raf-kinázok gátlása révén – és az angiogenezist a VEGF és a PDGF receptorok gátlása által. E kettős gátlási mechanizmussal egyedül a sorafenib rendelkezik a gyógyszercsoportban.

A fázis III vizsgálati eredmények alapján a sorafenib az előrehaladott világossejtes veserák másodikvonalbeli kezelésében választandó gyógyszer citokinrezisztencia esetén. A Nexavar alkalmazása ebben az indikációban számos nemzetközi irányelvbe is bekerült. A sorafenib olyan előrehaladott világossejtes veserákos betegek kezelésére is törzskönyvezett, akik citokin kezelésre alkalmatlannak tekinthetők. Választható elsővonalbeli kezelésként szelektált betegeken az NCCN irányelve jelöli meg.

Az **everolimust** (Afinitor) – Selektív mTOR inhibitor, amely az olyan, előrehaladott vesesejtes karcinómában szenvedő betegek kezelésére javallt, akiknek a betegsége a VEGF-ellenes kezelés mellett vagy azt követően progrediált. Az mTOR jelátvivő útnak fontos szerepe van a fokozott növekedésben, osztódásban és az angiogenezisben. Az everolimust csökkenti a daganatban zajló angiogenezis folyamatát potenciálós vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szintjét. Erős inhibitora a daganatsejtek, az endotélsejtek, a fibroblasztok

mRCC kezelési ajánlás	
Állapot	
Jó vagy közepes MSKCC rizikócsoport	Sunitinib Bevacizumab+IFN-a Pazopanib
Magas MSKCC rizikócsoport	Temsirolimus Sunitinib
Első vonal	
Refrakter	
Megelőző Citokin-kezelés	Sorafenib Sunitinib
Előző VEGFR-TKI	Everolimust

Nemzetközi ajánlás az áttétes veserák kezelésére

► *Folytatás a 14. oldalról*

és az érfali simaizomsejtek növekedésének és proliferációjának, valamint kimutatták, hogy *in vivo* és *in vitro* a szolid tumorokban csökkenti a glikolízist.

Az Afinitor mint egyedüli I. kategóriájú (A-fokozatú) evidencián alapuló lehetőség szerepel az irányelvekben az elsővonalbeli VEGFR-TKI terápia hatástalansága után mind Európában, mind az USA-ban az mRCC-ben szenvedő betegek számára.

További széleskörű klinikai vizsgálatokat folytatnak az everolimusszal mind adjuváns kezelésként, mind elsővonalbeli, mind másodvonalbeli kezelésként, nem-világossejtes karcinómában is, továbbá különböző első- és másodvonalbeli kombinációs kezelésként (bevacizumabbal, sorafenibbel), illetve szekvenciális terápiként.

Két szer érdemel még említést, amelyek hazánkban még nem nyertek támogatást, nemzetközi ajánlásokban azonban szerepelnek.

A *bevacizumab* (*Avastin*) parenterális humán monoklonális antitest, egyéb daganatokban sikeresen alkalmazott készítmény. Metasztatikus vesedaganatok eredményes kezeléseként az Avoren vizsgálat igazolta létjogosultságát, itt interferon kezeléssel kombinálták.

A *pazopanib* (*Votrient*) *per os* alkalmazott multi tirozinkináz inhibitor. Az előzőhöz hasonlóan nemzetközi ajánlások a kis és közepes kockázatú áttétes vesedaganatok elsővonalbeli kezeléseként javasolják. Különösen azoknál a betegeknél látják alkalmazási előnyét, akikben súlyosabb kardiovaszkuláris betegség korlátozza az egyéb célzott kezelésben használt anyagok alkalmazását. Csökkent ejekciós frakció mellett is használatos, a bevacizumabhoz hasonló terápias és mellékhatásprofilal rendelkezik.

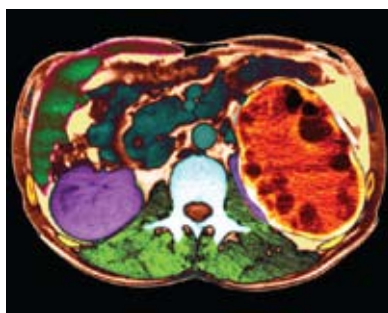
Új még nem regisztrált készítmény az orális *dovitinib*, amely kismolekulájú multikináz inhibitor. Közvetlen antitumor és antiangiogén hatású szer, melynek hatóanyaga az ATP molekulával versenyez a receptor kináz régiójának kötőhelyéért. Igen kis koncentrációban hatásos – a vegyület 50 százalékos gátlást okozó koncentrációja nanomoláris. A korábbi fázis II-es vizsgálatokban jól tolerálták a kezelést a betegek. Az előzetes eredmények biztatók és alátámasztják a klinikai vizsgálatok folytatását metasztatikus veserákban. Jelenleg harmadvonalban vizsgálják sorafenibbel összehasonlítva VEGF-ellenes és mTOR gátló terápiaik után fázis III vizsgálatban.

Összefoglalva tehát: lehetőségek sokasága nyílt meg a mostanáig kezelhetetlennek tartott áttétes veserák terápiajában.

Úgy gondolom, hogy nemcsak egy urológus részrehajló hozzáfűzése az, hogy ezek a kezelése mostani tudásunk szerint

nem helyettesíthetik a vesedaganat sebészeti eltávolítását. A radikális nefrektómia elvégzésének kizárólag aneszteziológiai vagy műtétechnikai korlátai lehetnek. A neoadjuváns célzott kezelés daganatsökkentő hatásáról jelentek meg ugyan közlemények, de rutin használata még távolinak látszik, a debulking műtétek előtt sem terjedt el.

Izgalmas kérdés az adjuváns target terápia vizsgálata, hiszen a már áttétes esetek továbbra is viszonylag szerény eredménnyel befolyásolhatóak. Hazánkban,



így a mi onkológiai centrumunkban is folyik ilyen placebokontrollált vizsgálat pT2, illetve Fuhrmann grade II feletti nem áttétes betegeknél.

Még mindig sebészi kérdés a metasztazektómia tárgyköre. Magyarországon megszégyenítően kevés daganatos áttét sebészi eltávolítása történik, pedig szoliter vagy operábilis esetekben a gyógyszeres kezelésnél biztosabb eredmény érhető így el. Különösen vonatkozik ez a vesedaganatoknál leggyakoribb, műthető tüdőáttétekre.

Nyitott kérdés a gyógyszer alkalmazásának időtartama is. Mostani tudásunk szerint a target kezelés befejezése abban az esetben is kockázatos, amennyiben a képalkotó vizsgálatok teljes reg-

ressziót véleményeznek. Ez esetben tehát elhúzódó vagy krónikus alkalmazást javasolhatnánk.

Úgy gondolom, még számtalan megválaszolandó kérdésre váró kérdés merül fel, több ilyen talán most még nem is látunk. Annyi bizonyos, hogy ígéretes elmozdulás tanúi lehetünk az elmúlt két évben, reménykedhetünk a végzetesnek tudott áttétes veserák eredményes kezelésében.

DR. SZÜCS MIKLÓS

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika  
és Uroonkológiai Centrum, Budapest