

hallgatóinak nagybetűs értelmiségivé válásához felhalmozott tudást, jó emberi és szakmai kapcsolatokat és olyan inspiráló szellemi közeget tud nyújtani, amit – meggyőződésem szerint – semmilyen más szervezet, közösség vagy társadalmi képződmény nem képes pótolni.

Az, hogy a Szakkollégium diákjaiból mennyire hivatott pedagógusok, felkészült mérnökök, milyen alapos jogászok, milyen fogékony szociológusok vagy mennyire innovatív kutatók lesznek, az a hallgatókon, az elszántságukon, szorgalmukon és érdeklődésükön, no meg tanáraikkal való együttműködési készségükön múlik.

Platón az *Állam* című könyvében – Szókratészt megidézve – az emberi lélek három részéről ír. A vágyak és az értelem mellett van egy harmadik, a *thymosz*, amely a mások általi elismerést, a megbecsülést és az önbecsülést foglalja magában. Valójában vágyunk mások megbecsülésére, és ez a forrása önbecsülésünknek, de „*vannak helyzetek, melyekben fáradságunk jutalma azon meggyőződésünk, hogy kötelességünket teljesítettük...*” szól Eötvös Loránd szava. Ezt ajánlom a fiatal szerzők figyelmébe!

KLINGHAMMER ISTVÁN

KOCSIS ESZTER

Angiogenesisre ható szerek a vesesejtes carcinomában

Abstract

The present study is to offer a summary of current angiogenesis targeted medical treatment strategies for unresectable renal cell carcinoma (RCC). RCC, a surgically incurable condition resistant to chemo- and radiotherapy is the most frequent kidney cancer type. Recent advances in molecular targeted biological therapy are promising: drugs designed to impair angiogenesis have proved to improve the progression free survival of RCC. These drugs are designed to inhibit angiogenesis. Orally administered multikinase inhibitors sunitinib and sorafenib are compared in this article, in terms of efficacy, safety, side effects and toxicity based on recent literature. Furthermore, mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitors, such as temsirolimus and everolimus are also examined which are used for salvage therapy.

Rövidítések jegyzéke

ANG2	angiopoetin 2	PDGF	vérlemezkefüggő növekedési faktor
BHD	Birt-Hogg-Dubbe	PDK1	foszfinozimid-függő kináz 1
EGF	epidermális növekedési faktor	PFS	progressziómentes túlélés
FDA	Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal	PI3K	foszfatidilinozitol 3'-kináz
FGF	fibroblaszt növekedési faktor	pVHL	von Hippel-Lindau tumor szupresszor fehérje
GDP	guanozin-difoszfát	RCC	vesesejtes carcinoma
GTP	guanozin-trifoszfát	TAF	tumor angiogenikus faktor
HIF-1 α	hipoxia indukálta faktor 1 α	TGF β	transzformáló növekedési faktor β
IMN	intusszuszeptív mikrovaszkuláris növekedés	TKI	tirozinkináz-gátló
mRCC	előrehaladott vesesejtes carc.	TNF α	tumor nekrozis faktor α
mTOR	mammalian target of rapamic.	VEGF	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor
NOS	nitrogén-monoxid szintáz		
OS	teljes túlélés		

1. Bevezetés

Mindennek a növekedéséhez táplálékra van szükség. Ha a táplálék forrását gátoljuk, vagy a táplálékot valamilyen módon megvonjuk, akkor a növekedés megáll. Így tehát, ha a daganatot körülölelő oxigén- és tápanyagellátást biztosító vérellátást blokkoljuk, akkor a tumornövekedés megállásával vagy visszaesésével számolhatunk. A legegyszerűbben talán így lehetne megfogalmazni az antiangiogenikus terápia lényegét.

A daganatokat kísérő érképződés, orvosi nyelven angiogenesis jelenségének megismeréséhez igen mélyreható molekulárbiológiai és genetikai kutatások eredményei vezettek. Az onkológián belül már látjuk, hogy egy új dimenziót nyitottak meg: a célzott terápia lehetőségét. A molekuláris patológia eszköztárával a személyre szabott terápia a daganatos betegek számára hatékonyabb, és talán testileg és lelkileg is tolerálhatóbb segítséget nyújthat. A betegség eredetét, már a sejtek, vagy akár a gének szintjén is lehet vizsgálni. Ezek az információk előre jelezhetik, hogy mely kezelési mód lesz a leghatásosabb a beteg számára, és ezzel felesleges kezelések terhétől kímélhetjük meg a szervezetét.

2011 novemberében, közel egy hetet töltöttem el a Pécsi Onkológiai Intézetben. Elsősorban arra voltam kíváncsi, hogy az onkológiának ez az új területe, az úgynevezett célzott terápia – amelyről még a tankönyvekben is csak részleteiben olvashatunk – hol tart a klinikai gyakorlatban. Érdekelt, hogy az onkológiában a személyre szabott gyógyítás az elméleti síkon túl is működik-e ma Magyarországon.

Gyógyszerészi szemmel mindenekelőtt azoknak a daganattípusoknak a kezelésére próbáltam figyelni, ahol elsősorban az angiogenesis gátlás dominált. A klinikai tapasztalataim egyértelműen azt igazolták, hogy az előrehaladott vesedaganatok kezelésében szinte kizárólagos szerepet tölt be a célzott terápiás módszer.

Egy rövid általános angiogenesisről írott bevezető után dolgozatomban éppen ezért elsősorban a vesesejtes carcinómában alkalmazott célzott terápiás szereket szeretném részletezni.

2. Az angiogenesis

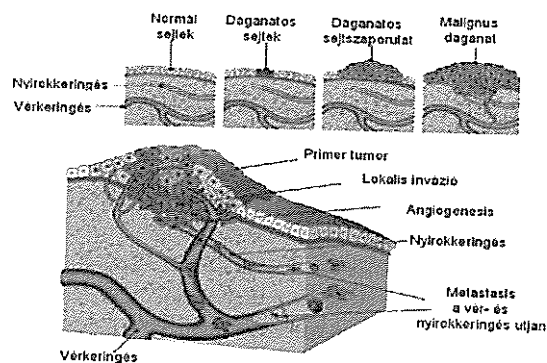
A szervezetünk szinte minden szövetét átszövi az érhalózat. Ez a bonyolult rendszer számos funkciót lát el. Vérerek szállítják a különböző tápanyagokat, oxigént, hogy a szövetek szükségleteit kielégítsék. Szerepet játszanak a szervezet védekezésében, fenntartják a belső homeostasiszt, és elszállítják a sejtekben keletkezett különböző bomlástermékeket.

Az embrionális fejlődés korai stádiumában az erek *de novo* alakulnak ki angioblast sejtek felhasználásával. Ezt a folyamatot nevezzük vasculogenesisnek. Az angiogenesis alatt pedig már a jelenlévő véredényekből kiinduló érképződést értjük. Fiziológiás angiogenesis folyamatnak tekinthető az embriogenesis, a sebgyógyulás vagy valamely szövet regenerációja (pl. menstruációs ciklus) során keletkező új erek képződése. Patológiás angiogenesisről beszélünk ischemiás állapotoknál, gyulladással járó folyamatokat kísérő vascularizációkor, illetve a tumorok növekedésekor keletkező új érképződéskor. A továbbiakban kizárólag a tumoros sejtek növekedését kísérő angiogenesiset fogom tárgyalni. Az új erek nemcsak a növekedő daganat oxigén- és tápanyagellátását hivatottak biztosítani, hanem átjárót képezhetnek a rákos sejteknek a szervezet más-más pontjai felé, így teret engedve a metastasisnak.¹

Az 1. ábrán jól nyomonkövethető a rák kialakulása sejtszinten. A rosszindulatú daganat képződése mindig többlépcsős folyamat eredménye, mely legtöbbször egyetlen sejtől indul ki. A folyamathoz nem elegendő egyetlen génhiba, több génváltozásra van szükség, hogy növekedése elinduljon. Miután a tumor átlépte a bazális membránt, három fontos folyamat veszi kezdetét. A tumor először megtámadja a környező szöveteket, ez az ún. invazív folyamat, aminek eredményeképpen alakul ki a primer tumor. Továbbá új vérerek alakulnak ki, ezt nevezzük neoangiogenesisnek, és végül a

¹ Davis DW, Herbst RS, Abbruzzese JL (2008): Antiangiogenic Cancer Therapy. In: Naumov GN, Folkman J, editors. Strategies to Prolong the Nonangiogenic Dormant State of Human Cancer. USA Taylor & Francis Group, p. 3–16.

legrosszabb esetben a metastasis folyamata során a daganatból származó sejtek kerülnek a vér- vagy nyirokkeringésbe, így jutnak el a szervezet más részeire, ahol megtelepednek, és új daganatot, áttétet hoznak létre.²



1. ábra: Tumornövekedés és a velejáró új érképződés

(Cancer Council Victoria [online]. 2011 July 31 [cited 2011 Dec 5]; available from: http://www.cancervic.org.au/about-cancer/what_is_cancer)

2.1. A tumor-indukált neoangiogenesis és az érképződés egyéb lehetőségei

Az 1970-es évek elején Judah Folkmann által indított kutatások azt bizonyították, hogy 1–2 mm-nél nagyobb tumorszövet keletkezése vascularizációt indít el.³ A vascularizáció legismertebb formáját hívjuk tumor-indukált neoangiogenesisnek. Angiogén citokinek stimulálásának hatására, a daganatot körülvevő erek proliferációja következtében új kapilláris-bimbók keletkeznek. A periciták a meglévő pericitarétg-ből vándorolnak az új érszakaszok felé. A folyamat molekuláris hátterében elsősorban a tumorsejtek által termelt VEGF

² Cancer Council Victoria [online]. 2011 July 31 [cited 2011 Dec 5]; available from: http://www.cancervic.org.au/about-cancer/what_is_cancer.

³ Raftopoulou M. Bloodlines. Nature Reviews Cancer. 2006 April: 10–11.

áll. Angiogén stimulus hatására az erek permeabilitása megnő, feneztrációk alakulnak ki, és megkezdődik az endothélsejtek átrendeződése, az adhéziós fehérjék megváltozása és végül a bazális membrán strukturális fizikai szerkezetének átalakulása. A nagy és bonyolult átalakulás hátterében számos molekula vesz részt. Az endothélsejtek által szekretált proteázok, metalloproteázok, plazminogén-aktivátorok a bazális membrán szerkezeti átalakításában vesznek részt. A VEGF mellett más citokinek is képesek az angiogén stimulus kialakítására: TGF- β , TNF- α , FGF, PDGF.

A későbbi érpatológiás kutatások tovább finomították a Folkmann-féle elméletet. Fény derült arra, hogy a daganatok ér-ellátása komplex folyamat, és a tumor-indukált neoangiogenesis csak az egyik lehetséges, de nem az egyetlen formája a vascularizációnak. Kutatások eredményeképpen még ötféle mechanizmust sikerült leírni: posztnatális vasculogenesis, érinorporációt, intusszusceptív mikrovaszkuláris növekedést (IMN), glomeruloid angiogenesis, vasculogén mimikrit. Ezek a folyamatok azonban nem teljesen függetlenek egymástól, mégis a különböző daganattípusoknál egyik-másik nagyobb mértékben mehet végbe. Ennek a hatféle mechanizmusnak az ismerete nagy előrelépést jelentett a célzott antiangiogenikus daganatterápiában.⁴

2.2. A tumor-indukált neoangiogenesis molekuláris szabályozása

Mivel a daganatok legfőbb jellegzetessége a kontrollálatlan sejtosztódás, így nyilvánvalóan olyan jelátvivő utak fognak fokozottan működni, melyek a sejtek proliferációját serkentik, illetve az apoptózist gátolják és így a sejtek túlélését biztosítják. A daganatoknál elsősorban két jelátviteli útvonal felelős ezekért a mechanizmusokért: a RAS-útvonal a sejtproliferáció serkentéséért, a PI3K (foszfatidilinozitol-3'-kináz-út)

⁴ Tímár J, Paku S, Tóvári J, Döme (2006). Az antivaszkuláris terápia elvi alapjai. Magyar Onkológia, 50:141–151.

útvonal pedig a sejtek túléléséért felel. Mindkét útvonal számára az aktiváló jel a tirozin-kináz receptoroktól származik. A tumor által fokozottan termelt angiogén citokinek, elsősorban a VEGF és a PDGF, ezeken a receptorokon fejtik ki angiogénikus hatásukat.⁵ A VEGF és PDGF kórosan magas plazmakoncentrációjáért sok esetben a hipoxiás állapot is felelőssé tehető. Hipoxiás állapot akkor lép fel, amikor a tumorszövet növekedéséből adódóan a már létező érhálózat vérellátása nem képes kielégíteni a daganatos szövetek oxigén- és táplálékigényét és felborul az oxigénhomeosztázis szabályozása. Az oxigén körülbelül 70 mikrométer, egyéb tápanyagok 200–250 mikrométer távolságig képesek diffundálni erek nélkül. Ekkor egy automatikus szabályozási rendszer, az úgynevezett hipoxia-jelpálya igyekszik az oxigénhomeosztázis helyreállítására, egyensúlyt teremteni az oxigénellátás és -fogyasztás között.^{6,7}

Ezek a jelátviteli utak szolgálnak az antiangiogénikus terápia célpontjaiul. Általánosságban megállapítható, hogy a terápiás hatás elsősorban a proliferáció, az apoptózis, és az érképződés szabályozásán keresztül, a tumorképződés folyamatában részt vevő transzmembrán tirozin-kináz receptorokon jön létre direkt vagy indirekt módon.⁸

3. A vesesejtes carcinoma

3.1. Epidemiológia, etiológia

Az összes felnőttkori malignitás 3%-át teszi ki a vesedaganat, amely egyben az urológiai daganatok között a harmadik leggyakoribb. A vesesejtes daganat (renal cell cancer, RCC) a

⁵ Mandl J, Machovich R (2007): Orvosi patobiokémia In: Buday L, editor. A jelátvitel patobiokémiája. Budapest: Medicina Könyvkiadó, p. 75–93.

⁶ Kopper L, Tímár J (2007): Molekuláris Onkológia. Budapest: Semmelweis Kiadó.

⁷ Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G (1996): Assignment of the Vascular Endothelial Growth Factor Gene to Human Chromosome 6p21.3. *Circulation*, 93: 1493–1495.

⁸ Láng I, Hittre (2008): Molekulárisan célzott biológiai terápia a szolid tumorkok kezelésében II. *LAM*, 18: 17–21.

vese proximális tubulusainak hámjából eredő leggyakoribb vesedaganattípus. Európában az 1990-es évekig fokozatosan nőtt a vesesejtes rák mortalitása, azonban az utóbbi tíz évben sok országban, elsősorban Skandináviában és más nyugat-európai országokban csökkent, vagy nem mutattak ki jelentősebb változást. Ez elsősorban annak köszönhető, hogy ugyanabban az időben jelentősen csökkent az aktív és passzív dohányosok száma Európában. A mortalitási ráta 100 000 fős populációra vonatkoztatva férfiak körében 4,8-ről (1990–1994 között mért adat) 4,1-re csökkent (2000–2004 között mért adat). Ugyanebben az időben mért adatok alapján a nők esetében 2,1-ről, 1,8-ra esett a mutató.⁹

Hazánkban ez a csökkenés sajnos nem állapítható meg. Míg Európában a fent említett adatokat kapták, addig hazánkban 100 000 lakosra vetítve 9,5 férfi, és 3 nő halálesetét észlelték. Férfiak körében kétszer gyakoribb a betegség, mint nőknél és általában az életkor hatodik-hetedik évtizedében manifesztálódik. Fiatal korban elsősorban genetikai hajlam esetén fordul elő. Hazánkban évente 2000–2200 új vesedaganatot regisztrálnak, és 7–800 ebből az okból bekövetkező haláleseteket regisztrálnak évente. Magyarországon az incidencia a harmadik a Föld összes országa közül.

A vesedaganatoknál két csoportra oszthatjuk a hajlamossító tényezőket: környezeti ártalmakra és örökletes genetikai elváltozásokra. A dohányzás az egyik legjelentősebb rizikófaktor. A dohányosok körében kétszer gyakoribb az előfordulás valószínűsége, mint a nem dohányzóknál. A daganatok egyharmada megelőzhető lenne a dohányzás abbahagyásával. További rizikótényezők lehetnek: obesitas (különösen nőknél), magas vérnyomás, és egyes anyagok, mint például az azbeszt, nehézfémek, benzín és petróleumszarmazékok. Ugyanakkor a zsír- és fehérjedús táplálékot fogyasztók is nagyobb számban betegednek meg.¹⁰

⁹ Medscape reference [online]. 2011 Aug 15 [cited 2011 Nov 23]; available from: <http://emedicine.medscape.com/article/281340-overview>.

¹⁰ Kásler M. (2011): Az onkológia alapjai. In: Kolozsy Z., Buzogány I., Ágoston P., editors. A vese, a veseüreg rendszer és az ureter daganatai. Budapest: Medicina könyvkiadó, p. 559–579.

3.2. Vesedaganatok patológiája

A vesesejtes carcinoma, a rosszindulatú vesedaganatok leggyakoribb típusa és a vesedaganatok közel 80–85%-át teszi ki. Legfőbb szövettani sajátossága, hogy a vese proximális tubulusaiból ered. Leggyakrabban sporadikus előfordulású, és mindössze 4% a familiáris megjelenés. Mindkét forma a hármaskromoszóma rövid karjának a megváltozásával függ össze.

A vesedaganat egy másik, jóval ritkábban előforduló formája a vesemedencéből kiinduló tranzicionális (előrehaladott sejtes) daganattípus, mely 10–15%-os előfordulási arányt mutat a vesedaganatok körében. Tulajdonságai és kezelése legjobban a hólyagtumorkéhoz hasonlít.

A Wilms-tumor gyermekkorban előforduló vesedaganattípus, mely a vesedaganatok 5–6%-át teszi ki.

A legritkábban előforduló típus pedig a vesesarcoma, amely kevesebb, mint 1%-os előfordulást mutat. Ebben az esetben a vesét körülvevő kötőszövetből indul ki a kontrollálatlan sejtburjánzás.

3.3. Vesedaganat által okozott tünetek

A vesedaganat elhelyezkedéséből adódóan nehezen érezhető és ezért nagyon sokáig tünetmentes marad. A legrosszabb esetben már csak az áttétek okoznak panaszt.

Első tünetként leggyakrabban a vérvizelés jelentkezik. Ez annak a jele, hogy a daganat betört a vesemedencébe. Legtöbbször azonban nem erre a tünetre lesznek figyelmesek, hanem a hosszantartó, deréktáji fájdalom miatt jelentkeznek az orvosnál, ugyanis a növekvő daganat nyomja a környező szöveteket. A vérvizelés és a derékfájdalom mellett még jól megfigyelhető tünet a hasüregben tapintható kóros terime. Ezt a három tünetet a klasszikus triásként is emlegetik.

Mint minden daganat, a vesedaganat is okoz szisztémás tüneteket, ugyanis a szervezet homeosztázisa ekkor felborul. Ennek következménye egyes anyagok fokozott termelődése

lesz: többek között D-vitamin, renin, angiotenzin, erythropoetin, prosztaglandinok keletkeznek. Így a leggyakoribb szisztémás mellékhatások között említhetjük a lázat, a súlyvesztést, a magasvérnyomást, éjszakai izzadást, bőrijelenségeket.

A betegek 20–30%-ánál csak a metastasisok megjelenése okoz tüneteket és ezek is sokszor csak későn mutatkoznak. A leggyakoribb a tüdőáttét, ahol csak előrehaladott állapotban jelentkezik véres köpet. Olykor a légutak beszűkülnek, tüdővizenyő alakulhat ki, a légutak kompressziója pedig nehéz légzést válthat ki. Egy másik gyakori áttét a májra terjedhet ki, melynek megnagyobbodása a jobb bordaív alatti fájdalmat kelthet. A legtöbb tünetet okozó metastasis a csontokat és a központi idegrendszert érinti. A csontmetastasis is hamar okoz panaszokat: erős fájdalom, megduzzadt ízületek és patológiás törések formájában.¹¹

3.4. A vesesejtes carcinoma kezelése

A vesedaganatok közül a világossejtes veserák a leggyakoribb előfordulású, és a legtöbb klinikai vizsgálat is erre a hisztológiai típusra terjed ki. A továbbiakban ezért a terápiás protokollok elsősorban a világossejtes vesedaganatra vonatkoznak. Mai ismereteink alapján a vesedaganatok kezelésében az egyetlen kuratív kezelési mód a sebészi beavatkozás. A gyógyszeres kezelés ennek csak kiegészítője lehet, illetve a palliatív kezelés egyik lehetséges módja.

3.4.1. Sebészi kezelés

A vesedaganatoknál a sebészi kezelésnek alapvetően két módja lehetséges: a radikális nephrectomia és a parciális veseresectio.

A vesék sebészileg nehezen megközelíthető helyen, mélyen a hasüregben, a hashártyán kívül helyezkednek el a szerve-

¹¹ Szendrői A. (2009): A vesesejtes rák prognosztikai faktorai (doktori értekezés) Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola.

zetben. Korábban nagy hasi metszésre volt szükség és az izomsérülés szinte elkerülhetetlen volt. A technika rohamos fejlődésével a nyílt feltárás mellett megjelent az úgynevezett laparoszko-pos műtéti eljárás is. A laparoszko-pos eljárások nagy előnye, hogy nincs szükség a hasüreg nyílt feltárására, hanem kisebb lyukakon juttatják be a vékony, hosszú műszereket, és egy szintén vékony kamera segít az operáló orvosnak. Az izomszövetet kevésbé károsítják ezek a műszerek, illetve esztétikai szempontból is sokkal előnyösebb a laparoszko-pos műtét.

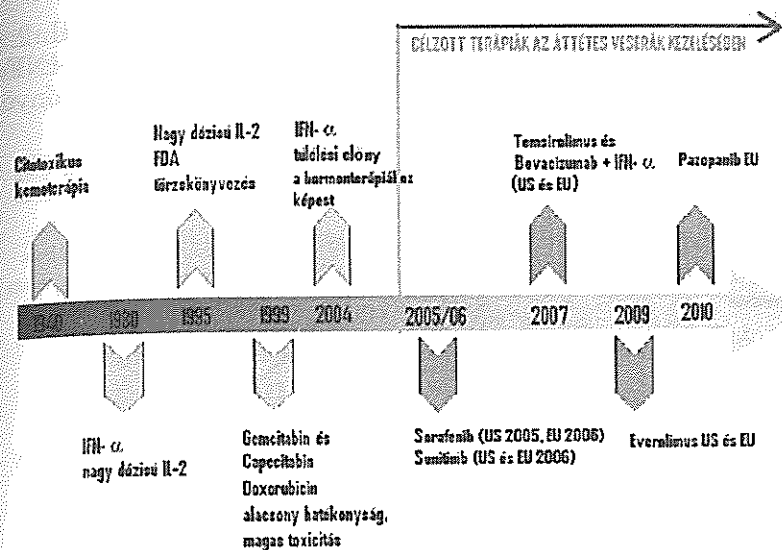
3.4.2. Nem sebészi kezelés

3.4.2.1. Sugárkezelés

A sugárterápiát már szinte egyáltalán nem alkalmazzák primer vesedaganatoknál, mivel a klinikai vizsgálatok nem tudták egyértelműen bizonyítani jótékony hatását. Egyes gyorsan kialakult áttéteknél (pl. agy-, csontáttét) előfordulhat azonban, hogy nagy dózisú sugárkezelésben részesül a beteg.

3.4.2.2. Gyógyszeres kezelés

Egészen a múlt század végéig a kemoterápia uralta a veserák kezelését. Az 1990-es években kezdődött az immunterápia korszaka, majd 2005 decembere jelentett egy újabb áttörést, mikor is az FDA a célzott terápia-közül elsőként törzskönyvezte a sorafenibet áttétes veserák kezelésében. A törzskönyvezés alapja a TARGET study volt, mely az első evidenciát jelentette, hogy a célzott terápia-k hatások veserák kezelésében. 2010 végére már hat célzott terápia-t regisztráltak az áttétes veserák kezelésére. Az elkövetkező években várható, hogy újabb vegyületeket fognak befogadni, így még tovább bővül a paletta, amiből választani lehet majd. (2. ábra)



2. ábra: A vesesejtes carcinoma terápiájának kronológiája

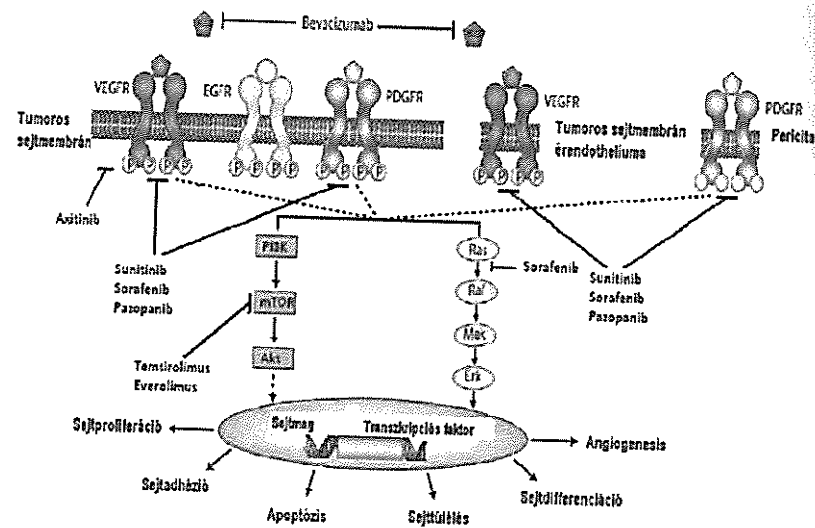
(Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1): CD001425. Costa LJ, Drabkin HA (2007) Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. Oncologist,12: 1404-15.

Hutson TE (2011) Targeted therapies for the Treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. The Oncologist, 16: 15.)

A kemoterápia nem hozott jelentős eredményeket a gyógyulásban, így ma már teljesen visszaszorult az alkalmazása, illetve csak kombinációban fordul elő. IFN α -val vagy IL-2-vel végzett citokin-terápiáknál a remissziós ráta 10 és 20% között mozgott (IFN: 12%, IL-2: 10–15%). Ezek kombinációja, valamivel jobb eredményt (18, 6%-os remissziós ráta) mutatott a monoterápiához képest, de a túlélést nem növelte meg, és mellette rengeteg mellékhatást okozott. Az immunterápia azonban még most sem szorult ki teljesen a gyakorlatból. Elsősorban a nephrectomizált, jó általános állapotú, és csak tüdőáttétes betegek körében jelent hasznót.

Végeztek vizsgálatokat kemoterápiás és immunterápiás sze-

rek kombinációival is. A leghatásosabbnak az $INF\alpha$ + IL-2 + 5-FU (5-fluorouracil) kombináció, ill. a vinblastin + $INF\alpha$ kombináció bizonyult. Mindkettő remissziós rátája előnyösebb az egyedüli immunterápiánál.



3. ábra: Az antiangiogénikus szerek hatásmódja

(S. Boehm, C. Rothermundt, D. Hess, M. Joerger (2010): Antiangiogenic drugs in oncology: A focus on drug safety and the elderly. Gerontology, 56: 304.)

2005 óta az áttétes vesesejtes daganat kezelési palettája jelentősen megváltozott. Nemcsak hogy új szerek jelentek meg, hanem egy teljesen új terület, a biológiai target terápia nyert teret ebben a daganattípusban, és egyelőre úgy tűnik, hogy kizárólag ennek van terápiás ereje vesedaganatoknál. Az erősen vascularizált vesénél az antiangiogénikus terápiának hatásmechanizmus alapján három lehetséges módja van (3. ábra): (1) VEGF-et direkt blokkoló monoklonális antitestek alkalmazása (bevacizumab), (2) a VEGF indirekt módon történő gátlása, azaz a tirozin-kináz gátlók (tyrosine kinase inhibitor, TKI) (sunitinib, sorafenib, pazopanib) al-

kalmazása, és végül (3) az mTOR jelátviteli út gátlása (temsirolimus, everolimus).

4. Antiangiogénikus terápia előrehaladott vesesejtes carcinomában

4.1. Az előrehaladott vesesejtes carcinomában alkalmazott terápiás készítmények vizsgálati eredményei

Sorafenib

A sorafenib egy orálisan alkalmazott multikináz-gátló szer, amely a RAS jelátviteli út, és az angiogenezisben két legjelentősebb receptor, a VEGF és PDGF gátlásával fejt ki antiangiogénikus hatását. A sorafenibet 2005 decemberében fogadta el az FDA nem sokkal később, 2006 júliusában az EMA (European Medicines Agency) is törzskönyvezte az új target-készítményt, mint előrehaladott vesesejtes carcinoma citokinrefrakter, illetve citokinkezelésre alkalmatlan betegek kezelésére szolgáló készítményt.

A döntő vizsgálat, amely a sorafenib jóváhagyásához vezetett, a TARGET volt (1. táblázat), melybe 903 beteget vontak be. A beválasztási kritériumokat a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC, Amerikai Egyesült Államok) határozta meg. A betegek 400 mg sorafenibet kaptak orálisan kétszer egy nap ($n=452$) vagy ugyanígy placebo ($n=452$), az első 24 hétben 6 hetes, majd 8 hetes ciklusokban addig, amíg a betegség nem progrediált, vagy a beteg önként nem lépett ki a vizsgálatból. A vizsgálat során a cross over megengedett volt, azaz a placebokaron progrediáló betegek sorafenibkezelést kaphattak. A progressziómentes túlélés (PFS, progression-free survival) a sorafenibbel (5,5 hónap) jelentősen jobb értékeket adott, mint a placeboval kezelt betegeké (2,8 hónap). Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS, overall sur-

vival) volt. Az OS eredménye a sorafenib-karon 17,8 hónapot, placebo-karon pedig 14,3 hónapot mutatott, tehát szignifikáns különbség tapasztalható.¹²

1. táblázat: Nemzetközi ajánlás alapján elfogadott hatóanyagok klinikai vizsgálatainak eredményei vesesejtes carcinómában

Hatóanyag	Kezelési vonal	Target hatás-mech.	Vizsgálati szerek	Eset-szám	Medián PFS (hó)	Medián OS (hó)
Sorafenib	Másodvonali	TKI	Sorafenib vs. Placebo	903	5,5 vs. 2,8 p<0,001	17,8 vs. 14,3 p=0,029
Sunitinib	Első vonali	TKI	Sunitinib vs IFN α	750	11,0 vs. 5,0 p<0,001	26,4 vs. 21,8 p=0,051
Pazopanib	Első és Másodvonali	TKI	Pazopanib vs Placebo	435	9,2 vs. 4,2 p<0,0001	22,9 vs. 20,5
Temsirolimus	Első vonali	mTOR	Temsirolimus vs IFN α vs Temsirolimus + IFN α vs	626	5,5 vs. 3,1 vs. 4,7 p<0,001	10,9 vs. 7,3 vs. 8,4 p=0,008
Everolimus	Másodvonali	mTOR	Everolimus vs Placebo	416	4,0 vs. 1,9 p<0,0001	14,8 vs. 14,4
Bevacizumab + IFN α	Első és Másodvonali	VEGF	Bev.+IFN α vs Placebo IFN α	649	10,2 vs. 5,4 <0,0001	23,3 vs. 21,3 p=0,129
Bevacizumab + IFN α (US: CALGB)	Első vonali	VEGF	Bev. + IFN α vs IFN α	732	8,4 vs. 4,9 p<0,000	18,3 vs. 17,4 p=0,097

(PFS= progressziómentes túlélés; OS= teljes túlélés; TKI= tirozinkináz-gátló; Bev.= Bevacizumab; IFN α = interferon- α ; mTOR= mammalian target of rapamycin)

¹² Hutson TE (2011): Targeted therapies for the Treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. The Oncologist, 16: 14–22.

A leggyakoribb mellékhatások között szerepelt a hasmenés (6,2%), a bőrön jelentkező erithémás kiütés (6,2%) és a kéz-láb szindróma (11,3%). A kéz-láb szindróma a kéz és a láb feldagadásának a tünete. A mellékhatás általában a végtagok fokozott érzékenységgel kezdődik, amit kipirosodás követ. Gyakran szúró érzés vagy érzéketlenség előzi meg a tüneteket.¹³

A sorafenibet citokinrefrakter, illetve citokinkezelésre alkalmatlan, előrehaladott világossejtes vesedaganatos betegek kezelésére törzskönyvezték másodvonali szerként. Jelenleg Magyarországon is a finanszírozási protokoll palettáján másodvonali szerként szerepel. A betegek ingyen juthatnak hozzá a kijelölt centrumokban.

Sunitinib

A sunitinib is szájon át adható multitirozinkináz-gátló készítmény, a VEGFR és a PDGFR együttes gátlásával erőteljesebb tumornecrosist okoz, mint az egyedileg célzott terápiák.

A vizsgálatok a sunitinibkezelést IFN α -kezeléssel hasonlították össze első vonalban. A Motzer-féle vizsgálatba olyan 18 év feletti betegeket vontak be, akik előzőleg nem részesültek kezelésben, illetve jó vagy közepes prognózist mutatott betegségük. A sunitinibet hathetes ciklusokban adagolták: 4 héten keresztül 50 mg per os sunitinib, majd 2 hétre elhagyták a gyógyszer szedését. Akiket IFN α -val kezeltek, heti háromszor, első héten 3, második héten 6, harmadik héttől 9 MU dózisban kapták a citokin-készítményt sc. injekció formájában. A sunitinib megduplázott PFS mediánértéke (11,0 hónap) az IFN α PFS értékéhez (5,0 hónap) viszonyítva döntően igazolta a sunitinib hatásosságát. Az életminőség a sunitinib-karon jelentősen jobb volt, ugyanígy a remissziós ráta is sokkal kedvezőbbnek bizonyult. A teljes túlélés mediánértéke sunitinib esetében 26,4 hónap volt, míg az IFN α ese-

¹³ Maráz A (2011): Új lehetőségek a vesedaganatok onkológiai kezelésében. Orvosi Hetilap, 152: 655–662.

tében 21,8 hónap. A sunitinib mellékhatásprofilját tekintve a négy leggyakoribb mellékhatás, amely a 3. súlyossági fokot elérte a következők: magas vérnyomás (12%), általános gyengeségérzés (11%), hasmenés (9%), és a kéz-láb szindróma (9%) fordul elő.

Ezeknek az eredményeknek köszönhető, hogy a sunitinib az vesesejtes carcinoma elsővonalú kezelésének standardjává vált.

Pazopanib

A pazopanib szintén orálisan adható multitirozin-kináz gátló, amely a VEGFR, PDGFR és a c-Kit által közvetített jelpályát gátolja. Az FDA 2009 októberében fogadta be. A fázis III vizsgálatba 435 előzőleg citokinterápiában részesült vagy nem részesült beteget vontak be 2:1 arányban. A betegek napi egyszeri alkalommal 800 mg pazopanib vagy placebo szert kaptak. Az elsődleges végpont itt is a PFS és az OS volt. A táblázat is mutatja, hogy a pazopanib PFS értéke (9,2 hó) szignifikánsan jobb, mint a placebóé (4,2 hó), illetve akiket előzőleg citokinterápiával kezelték ott 7,4 hónap *versus* 4,2 hónap volt, és akik előzőleg nem kaptak citokinkezelést 11,1 hónap *versus* 2,8 hónap volt a PFS érték. Az OS értékekben ugyan nem mutatkozik nagy különbség, az adatok azonban korrekcióra szorulnak a cross over miatt.¹⁴

A pazopanib mellékhatásai az eddig használt készítményeknél kedvezőbbnek bizonyul. Úgy tűnik, hogy a sunitinib versenytársává vált, nagyban megosztja a piacot ez a két készítmény, ezért egy fázis III noninferior (COMPARZ) vizsgálatot hasonlítják össze a pazopanib és a sunitinib hatásosságát, toxicitását. Céljuk, hogy megállapítsák a leghatékonyabb első vonalbeli szert vesesejtes carcinómában. Az FDA 2009 októberében vette fel törzskönyvezett készítményeinek listájára, majd egy évvel később az EMA által is elfogadásra került. Magyarországon a Votrient (pazopanib) készítmény

¹⁴ Pick AM, Nystrom KK (2012): Pazopanib for the treatment of mRCC. Clin Ther. 34 (3): 511–20.

előrehaladott vesesejtes carcinoma indikációban való alkalmazását a Gyógyszerterápiás és Finaszírozási Munkabizottság 2011-ben elfogadta.

Temsirolimus

Egy immunszuppresszív antibiotikum származék, a rapamycin kémiai módosulata a temsirolimus. Az mTOR fehérje gátlásán keresztül fejti ki antiangiogenikus hatását, illetve közvetlenül gátolja a rákos sejtek osztódását. Nem csak hatásmechanizmusában tér el az előző kettő tirozinkináz-gátlótól, hanem a gyógyszerformájában is. A temsirolimus kezelés hetente egyszer adott intravénás infúziót jelent kórházi körülmények között.

Egy randomizált, fázis III vizsgálatot bizonyították a temsirolimus monoterápia nagyobb hatékonyságát a monoterápiában vagy vele kombinációban adott IFN α -val való kezeléssel szemben. Az A csoportba sorolt betegek hetente egyszer 25 mg temsirolimust, a B csoportban lévők monoterápiában hetente növekvő dózisban az IFN α -t (3 MU, 9 MU, 18 MU), a C csoport pedig 15 mg temsirolimust + az első héten 3, majd a második héttől 6 MU dózisban IFN α -t kapott. A PFS a monoterápiás temsirolimusnál volt a legmagasabb (5,5 hónap), majd kombinációban (4,7 hónap) és végül a legalacsonyabb értéket a monoterápiában alkalmazott IFN α mutatott (3,1 hónap). A leggyakoribb mellékhatási között említendő a viszketű kiütések (47%), perifériás ödéma (27%), hyperlipidaemia (27%) és a vérszegénység (20%). Az FDA 2007-ben törzskönyvezte a temsirolimust első vonalbeli szerként. Ma hazánkban szintén első vonalban alkalmazható a korábban nem kezelt, rossz prognózisú betegek számára finanszírozott készítmény.¹⁵

¹⁵ Maráz A (2011): Új lehetőségek a vesedaganatok onkológiai kezelésében. Orvosi Hetilap, 152: 655–662.

Everolimus

Az everolimus a temsirolimussal megegyező hatásmechanizmusú, azonban alkalmazási módjában eltérő készítmény. Az everolimus szájon át szedhető mTOR-gátló szer. Hatékonyágát olyan betegeken vizsgálták, akiket előzőleg már eredménytelenül kezeltek targetterápiás készítménnyel, például sunitinibbel vagy sorafenibbel. Placebo-kontrollált, fázis III vizsgálat mutatta meg, hogy az everolimus PFS értéke hosszabb volt (4 hónap), mint a placeboé (1,9 hónap).¹⁶

Az FDA 2009-ben fogadta el az everolimus törzskönyvezéséről benyújtott kérelmet. Magyarországon még egyelőre csak egyedi méltányossági kérelem fejében juthat hozzá a beteg abban az esetben, ha a protokoll szerint nyújtott készítményekkel szemben rezisztencia vagy intolerancia lépett fel.

Bevacizumab

A vesesejtes carcinoma terápiájában használt egyetlen monoklonális antitest a bevacizumab. Erős affinitással és specificitással kötődik az erezettségért felelős VEGF-hez, így megakadályozza a receptorához való kötődést. Emellett a tumornövekedésre is gátló hatással bír. A bevacizumab infúziós készítmény formájában van forgalomban. A törzskönyv a bevacizumab használatát csak kombinációban ajánlja. Vesesejtes carcinomában a bevacizumab + IFN α kombináció a terápia első vonalában foglal helyet. A bevacizumab nem kifejezetten a vesesejtes daganatok gyógyszere, ezért említeném meg ennél a szernél a további indikációs lehetőségeket is. Vastag- és végbélcarcinomás betegek kezelésében fluoropirimidin alapú kemoterápiával kombinálják. Nem kis-sejtes tüdőrákban szenvedő betegek bevacizumab terápiáját platina alapú kemoterápiával kombinálják.

¹⁶ Uo.

Az 1. táblázatban feltüntetett két klinikai vizsgálat egyértelműen bizonyítani tudta a bevacizumab + IFN α kombináció hatékonyságát IFN α -monoterápiával szemben.¹⁷

Axitinib

Végül egy ígéretesnek tűnő készítménnyel, az axitinibbel zárnam még nem került törzskönyvezésre, de rövid időn belül talán a másodvonalbeli szerek élén fog állni. A *per os* adható axitinib a VEGF szelektív inhibitoraként a tumor növekedését, érképződését, progresszióját befolyásolja. Az AXIS vizsgálatban sorafenibbel hasonlították össze előrehaladott vesesejtes daganatban szenvedő betegek másodvonalbeli terápiájában. A vizsgálatban részt vevő 723 beteg előzőleg sunitinib vagy citokinterápiában részesült. A résztvevők egyik fele 400 mg sorafenibet, másik fele 5 mg axitinibet kapott. Az axitinib dózisát először 7 majd 10 mg-ra emelték. A medián PFS érték 6,7 hónap volt axitinib kezelés esetén, és ugyanez az érték sorafenibnél 4,7 hónapot mutatott. Látható, hogy az axitinib akár majd meg is előzheti a jövőben a sorafenib jelenlegi terápiás helyét.¹⁸

4.2. Az előrehaladott vesesejtes carcinomában alkalmazott terápiás protokollok

Mindezen a vizsgálatoknak az eredményeképpen alakult ki tehát a terápiás protokoll, miszerint az első vonalbeli szerek között szerepel jó és közepes prognózisban a sunitinib, a pazopanib és a bevacizumab + IFN α , illetve rossz prognózis

¹⁷ Uo.

¹⁸ Rini BI, Escudier B, Tomczak B, Kaprin (201): Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*,378: 1931–9.

esetén a temsirolimus. Másodvonalban citokinterápia siker-
telensége esetén a sorafenib, a sunitinib és a pazopanib,
illetve VEGF-gátlók vagy TKI-ok hatástalansága után pedig
az everolimus az ajánlott mTOR-gátló.

Mivel a vesetumor erősen vascularizált, nem véletlen, hogy
első vonalban a VEGF-et és annak receptorát gátló szerek
bizonyultak a leghatékonyabbnak. Mégis szó volt arról, hogy
ezek hatástalansága esetén az mTOR-gátlók kerülnek előtér-
be. Ez azzal magyarázható, hogy a jelenleg első vonalban
használt hatóanyagok ugyan vizsgálatokkal bizonyítottan a
leghatásosabbak, azonban hosszú távon a daganat rezisz-
tenssé válhat hatásukkal szemben. Ezt igazolja az is, hogy
sokszor egy sikertelen TKI-terápia után nem érdemes újra
TKI-t adni, ellenben más hatásmechanizmussal működő ké-
szítmény hatásos lehet. Általában az mTOR-gátlók kerülnek
ekkor szóba. A kialakult rezisztencia oka lehet például az,
hogy más jelátviteli út veszi át a daganat érzékelésének az
irányítását, vagy fokozott mértékű VEGF receptor expresszió
indukálódik, vagy csökken a tirozinnak a TKI iránti érzé-
kenysége.

A jelenlegi szerek adhatók kombinációban is, de a leggyak-
rabban szekvenciális terápiában alkalmazzák őket. Porta és
munkatársai a szekvenciális terápiára próbálnak meg aján-
lást megfogalmazni, hogy a különböző támadáspontú célzott
terápiák hogyan használhatók egymás után. Javaslatukat az
elsővonalú kezelés hatékonysága és a mellékhatásprofil alap-
ján állították fel:

1. Ha az első TKI kezelés nem járt hatással, akkor nem
valószínű, hogy hatásos lenne a másik TKI. Valószínűleg
teljesen más hatásmechanizmusú gyógyszerre kell
ilyenkor váltani.
2. Ha az első TKI szer hatástalanná válása előtt hosszú
ideig sikerült kontrollálni a betegséget, akkor várhatóan
előnyös lehet ugyanannak az útvonalnak a gátlása másik
szerrel, ezért érdemes másik TKI-ra váltani, és tartalé-
kolni az mTOR-gátlót későbbre.

3. Ha toxicitás miatt kell váltani, akkor figyelembe kell ven-
ni a toxicitás típusát. Ha az a TKI-ra jellemző (például
kéz-láb szindróma), akkor inkább mTOR-gátlóra érde-
mes váltani, egyébként megpróbálható egy másik TKI.¹⁹

4.3. Magyarországon a vesedaganatok célzott terápiás ajánlása

Az utóbbi években hazánkban is elterjedt a biológiai terá-
piás szerek alkalmazása előrehaladott vesesejtes daganatok-
ban. Az OEP által támogatott finanszírozási protokoll szerint
jelenleg első vonalban lévő készítmény jó vagy közepes prog-
nózis esetén a *Sutent* (sunitinib) vagy a *citokinterápia*, illetve
korábban nem kezelt, rossz prognózisú betegek számára szin-
tén első vonalbeli szerként biztosított a *Torisel* (temsirolmus).
Citokinrefrakter vagy citokinterápiára rezisztens betegek ese-
tében a támogatott másodvonalbeli készítmény pedig a *Nexavar*
(sorafenib). Az Avastin (bevacizumab) és IFN α kom-
binációja hazánkban egyelőre nem támogatott. Az *Afinitor*-
hoz (everolimushoz) és a *Vetrienthez* (pazopanib) egyedi méltá-
nyosság alapján juthat hozzá a beteg.

A Pécsi Onkológiai Intézetben töltött gyakorlati időm alatt
a szakrendeléseken az volt a tapasztalatom, hogy az előre-
haladott vesesejtes daganatos betegek számára leggyakrab-
ban vagy a *Sutent* vagy a *Nexavar* került felírásra.

Sutent (sunitinib)

A *Sutent* elsősorban a jó általános állapotú betegek keze-
lését szolgálta. A gyógyszer szedése hathetes ciklusokban
történik. Négy héten keresztül a *Sutent* ajánlott napi szájon
át adott dózisa 50 mg, majd ezt kéthetes szünet követi. A

¹⁹ Porta C, Paglino C, Imarisio I. Sequencing Tyrosine Kinase Inhibitor sor
Immediately Switching to mTOR Inhibitors in Advanced Kidney Cancer:
A Critical Review. EJC MO. 2010; 2, published online ([http://www.slm-
oncology.com](http://www.slm-
oncology.com)).

betegek a gyógyszer felírását követően, a Sutent kiváltására jogosító vény mellé egy tájékoztató füzetet kapnak. A füzet nagyon pontos és érthető leírást ad a beteg számára gyógyszer alkalmazásáról, mellékhatásairól, általános tanácsokat, javaslatokat fogalmaz meg az időnként bekövetkező nehezebb élethelyzetekhez. A füzet írója figyel olyan lehetséges problémákra, amelyekről a betegek nem szívesen beszélnek, olykor még kezelőorvosukkal sem. A tájékoztató végén a *Jegyzetek* címszó alatt pedig jól érthető módon megszerkesztett táblázatban tudja jelölni a beteg a gyógyszer bevitelének időpontját, vérnyomásértékét és egy skálán a tünetek erősségét. A Sutent terápia során különböző kontroll vizsgálatok javasoltak (2. táblázat). Gyakori mellékhatások között szerepel a vérkép romlása, ezért indokolt a teljes vérkép vizsgálata minden ciklus előtt. Ezen kívül gyakori a mucositis, gyomor-bélrendszeri tünetek, kéz-láb szindróma, a pajzsmirigy alulműködése. A vérnyomásértékekben kiugró adatokat kaphatunk. A kezelés előtt szív UH ajánlott.

Elmondható tehát, hogy a Sutent jelentős mellékhatásokkal bír, nem véletlen tehát, hogy a jó általános állapotú vesedaganatos betegek számára javallt.

Nexavar (sorafenib)

A metasztatikus veserákkal kezelt betegek jelentős része 65 év feletti a diagnózis felállításakor. Az idős, 70 év feletti betegeknek átlagosan 3 egyéb társbetegsége is van a daganata mellett. A meglévő társbetegségek jelentősen befolyásolják a daganatos betegség diagnózisát, lefolyását és terápiáját. Aránytalanul kevesebb idős beteget vonnak be klinikai vizsgálatokba, így ezen vizsgálatok eredményei főleg a fiatalabb betegekre vonatkoznak. Jelenleg a Nexavart tartják az ideális választásnak idős, több társbetegséggel rendelkező betegek számára. Adagolása napi kétszer 400 mg-ot jelent *per os*. A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag kedvező hatású, vagy amíg a mellékhatások elviselhetők.

Az 2. táblázatból is látszik, hogy sokkal kevesebb kontroll

vizsgálatra van szükség a Sutenthez képest. Nexavar biztonságosan adható kardiovaszkuláris, hematológiai, metabolikus szindróma, pajzsmirigy, cirrhosis és vesebetegség esetén is. Ezért nincs is szükség a pajzsmirigy, bal kamra funkció, vérkép, EKG folyamatos monitorozására. A Nexavar egyetlen komolyabb kardiovaszkuláris mellékhatása a hipertónia. Ez a hipertónia enyhe vagy mérsékelt, főleg a kezelés elején jelentkezik, így mérni kell az első 6 hétben a beteg vérnyomását. A vesedaganatos betegek nagy része rendelkezik valamilyen szív- és érrendszeri rizikófaktorral. Az ilyen betegek kezelését ezért Nexavarral javasolt elkezdeni. A Nexavarnál gyakorlatilag nem fordul elő bal kamrai elégtelenség.

2. táblázat: Javasolt kontroll vizsgálatok Sutent és Nexavar terápia előtt és után

Javasolt kontroll vizsgálat	Sutent	Nexavar
Vérnyomás	✓	✓
Prothrombinidő vagy INR véralvadástól szedőknél	✓	✓
Folyadék-elektrolit (renális diszfunkció vizsgálata esetén)		✓
Bal kamrai ejekciós frakció mérése	✓	
Pangásos szívelégtelenség jeleinek/tüneteinek ellenőrzése	✓	
Teljes vérkép minden ciklus előtt	✓	
Vizeletvizsgálat, proteinuria ellenőrzése	✓	
Pajzsmirigyműködés	✓	

(European Medicines Agency [online]. Nexavar: 2009 Nov 23; Sutent: 2010 July 01. [cited 2011. Dec 28] available: <http://www.ema.europa.eu/>)

A sorafenibnél említett TARGET vizsgálatban a 451 Nexavarral kezelt beteg közül 169 részesült 1 éven túli Nexavar kezelésben. Az ő adataik kerültek feldolgozásra retrospektív alcsoport analízisben. A legtöbb mellékhatás a Nexavar kezelés elején alakult ki. A terápia előrehaladtával ezek nagymértékben csökkentek, illetve megszűntek. A kezelés elején a leggyakoribb mellékhatások között szerepelt a kéz-láb bőrreakció, hasmenés, kimerültség és hipertensio. Nem számoltak be kéz-láb bőrreakcióról, hipertensioról és hasmenésről a Nexavar kezelés 13. ciklusa után.

A Sutent és a Nexavar között jelenleg komoly harcok folynak az első vonalbeli helyért. Idén, 2012-ben várhatók eredmények az AMG 386 és a sorafenib kombináció első vonalban végzett vizsgálatáról. Az AMG 386 az angiopoetin 1 és 2 működését gátló rekombináns peptid. A véletlen besorolásos, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat célja annak megállapítása volt, hogy a két különböző hatásmódú angiogenesisgátló, az AMG 386 és a sorafenib kombinációja fokozza-e a terápiás hatást az áttétes veserák első vonalbeli kezeléseként. A vizsgálatban 152 előrehaladott vesesejtes carcinómában szenvedő beteg vett részt, akiket gyógyszerrel addig nem kezelték. Az elsődleges végpont a PFS volt. Bár a kombináció a terápiás válasz arányát megnövelte, a progressziómentes túlélésben nem mutatkozott szignifikáns különbség az AMG 386 hozzáadásával. A vizsgálatban a sorafenib plusz placebo karon a progressziómentes túlélés kilenc hónapnak adódott. Ez az eredmény lényegesen kedvezőbb, mint ami a sorafenibre vonatkozóan az eddigi irodalmi adatokból ismert (TARGET-vizsgálat 5,5 hónap). A sorafenib és az AMG 386 kombinációja egyébként jól tolerálhatónak bizonyult. A sorafenibbel az első vonalban még más vizsgálat is közölt eredményeket.²⁰

Az Amerikai Klinikai Onkológusok Társasága (ASCO) minden évben nagyszabású szimpóziumot tart, amikor a szakma új eredményei kerülnek nyilvánosságra. A legutóbbi, 2011-es

²⁰ Rini BI, Szczylik C, Tannir NM, Koralewski P (2011): AMG 386 combination with sorafenib in pts with mRCC: A randomized, double blind, placebo-controlled, phase II study. J Clin Oncol, 29: 309.

konferencián Ambring és munkatársai szintén a sorafenib első vonalban mutatott eredményeit közzétették poszterükön. Három svédországi egészségbiztosítási regiszter adatai kerültek értékelésre retrospektív módon. Első vonalban 123 beteg sorafenib, 261 beteg sunitinib kezelésben részesült. A cél az volt, hogy a kezeléstől a halálozásig eltelt időt figyeljék meg. Természetesen etikai okok miatt a gyógyszert mindkét esetben a betegség progressziójáig adták. A kezelésben töltött medián idő sunitinib esetében 138 nap volt, míg sorafenib kezelésnél 148 nap. Látható, hogy nincs nagy különbség a két adat között. Az eddigi vizsgálatok alapján még mindig nem lehet egyértelműen eldönteni, hogy melyik a legeredményesebb hatású készítmény első vonalban.²¹

5. Befejezés

„A daganat bár fájna, mert akkor hamarabb észrevennék, és a beteg hamarabb kerülne ellátásra.” – mondja egyik előadásában dr. Embey-Isztin Dezső, az Országos Onkológiai Intézet Fájdalomcsillapítási Ambulanciájának főorvosa. A vesedaganat legnagyobb veszélye valóban abban rejlik, hogy a fájdalom hiánya miatt a beteg sajnos már csak a daganat előrehaladott állapotában fordul az orvoshoz. Tovább nehezíti a daganat korai felderítését, hogy nincs kötelező szűrővizsgálat. Nagyon sokáig a sebészi beavatkozásokon túl nem létezett további terápia, és gyakorlatilag csak a tüneti kezelés jöhetett szóba.

2005 óta a terápiába bekerülő antiangiogenikus szerekre irányult a figyelem. Ezek listája egyre bővül, és számtalan vizsgálatot végeznek jelenleg is. A target terápia, mint a vesedaganatok alternatív kezelési módja – a sikertelennek bizonyuló immun- és kemoterápiák után – biztató eredményeket hozott még akkor is, ha az eddig elfogadott antiangiogenikus szerek között nincs univerzális szer, egyik sem kuratív, a betegség sajnos előbb vagy utóbb progrediál. A té-

²¹ Ambring A et al. Presented at: ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2011; Chicago, IL.

mával foglalkozó eddigi olvasmányaim során úgy láttam, hogy az onkológiának ez a területe még nagyon sok felfedezni valót rejt, mégis óriási eredmények születtek már az utóbbi évtized alatt is.

Látható, hogy a vesesejtes carcinomában alkalmazott készítmények listája állandóan bővül, és ezzel a terápiás protokoll is újra és újra átgondolja a készítmények megfelelő helyét a gyógyszeres palettán.

6. Irodalomjegyzék

1. Ambring A et al. Presented at: ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2011; Chicago, IL.
2. Cancer Council Victoria [online]. 2011 July 31 [cited 2011 Dec 5]; available from: <http://www.cancervic.org.au/about-cancer/what-is-cancer>
3. Davis DW, Herbst RS, Abbruzzese JL (2008): Antiangiogenic Cancer Therapy. In: Naumov GN, Folkman J, editors. Strategies to Prolong the Nonangiogenic Dormant State of Human Cancer. USA Taylor & Francis Group, p. 3–16.
4. Hutson TE (2011): Targeted therapies for the Treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. *The Oncologist*, 16: 14–22.
5. Kásler M (2011): Az onkológia alapjai. In: Kolozsy Z, Buzogány I, Ágoston P, editors. A vese, a veseüreg rendszer és az ureter daganatai. Budapest: Medicina könyvkiadó, p. 559–579.
6. Kopper L, Tímár J (2007): Molekuláris Onkológia. Budapest: Semmelweis Kiadó
7. Láng I, Hitre (2008): Molekulárisan célzott biológiai terápia a szolid tumorok kezelésében II. *LAM*, 18: 17–21.
8. Mandl J, Machovich R (2007): Orvosi patobiokémia In: Buday L, editor. A jelátvitel patobiokémiája. Budapest: Medicina Könyvkiadó, p. 75–93.
9. Maráz A (2011): Új lehetőségek a vesedaganatok onkológiai kezelésében. *Orvosi Hetilap*, 152: 655–662.
10. Medscape reference [online]. 2011 Aug 15 [cited 2011 Nov 23]; available from: <http://emedicine.medscape.com/article/281340-overview>
11. Pick AM, Nystrom KK (2012): Pazopanib for the treatment of mRCC. *Clin Ther*. 34 (3): 511–20.
12. Porta C, Paglino C, Imarisio I. Sequencing Tyrosine Kinase Inhibitor sor Immediately Switching to mTOR Inhibitors in Advanced Kidney Cancer: A Critical Review. *EJCMO*. 2010; 2, published online (<http://www.slm-oncology.com>)
13. Raftopoulou M. Bloodlines. *Nature Reviews Cancer*. 2006 April: 10–11.
14. Rini BI, Escudier B, Tomczak B, Kaprin (201): Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 378: 1931–9.
15. Rini BI, Szczylik C, Tannir NM, Koralewski P (2011): AMG 386 combination with sorafenib in pts with mRCC: A randomized, double blind, placebo-controlled, phase II study. *J Clin Oncol*, 29: 309.
16. Szendrői A. (2009): A vesesejtes rák prognosztikai fakorai (doktori értekezés) Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola.
17. Tímár J, Paku S, Tóvári J, Döme (2006). Az antivaszkuláris terápia elvi alapjai. *Magyar Onkológia*, 50:141–151.
8. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G (1996): Assignment of the Vascular Endothelial Growth Factor Gene to Human Chromosome 6p21.3. *Circulation*, 93: 1493–1495.