

2009.
LXXXIV.
évfolyam,
3. szám

A **GRADUÁLIS ÉS POSZTGRADUÁLIS KÉPZÉS** folyóirata

Alapítva 1911-ben

ORVOS- KÉPZÉS



- ▶ A célzott terápia – **paradigmaváltás** az onkológiában
- ▶ Az **epidermális növekedési faktor** receptor jelátviteli útjai és molekuláris biológiája
- ▶ A **tüdőtumokok** célzott terápiaja
- ▶ A **colorectalis daganatok** célzott terápiaja
- ▶ Az **emlőtumokok** célzott terápiaja
- ▶ A **krónikus mieloproliferatív betegségek** célzott terápiajának molekuláris alapjai
- ▶ A monoklonális antitestkezelés lehetőségei heveny **myeloid leukaemiában**
- ▶ Monoklonális antitestek a **non-Hodgkin-lymphomák** kezelésében
- ▶ A **hepatocelluláris carcinomák** célzott terápiaja
- ▶ **Fej-nyaki rákok** molekuláris terápiaja

FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla
merkely.bela@kardio.sote.hu

FŐSZERKESZTŐK

Gál János
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert
roblanger@hotmail.com

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Graduális képzés

Matolcsy András
matolcsy@korb1.sote.hu

PhD-képzés

Szél Ágoston
szel@ana2.sote.hu

Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós
szatmik@bel1.sote.hu

Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István
predadr@gmail.com

Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Magyar Pál, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Romics László, Rosivall László, Sótónyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Livia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másoláshoz, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2009; LXXXIV. évfolyam, 3:153-254.

Orvosképzés Szerkesztőség:

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Munkatárs:

KROMPHOLCZ KATALIN
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefon: 210-4403

Fax: 210-0914, 459-1500/56471

Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

E-mail: info@semmelweiskiado.hu
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Szerkesztő:

VINCZE JUDIT
vincze.judit@mail.datanet.hu

Illusztráció:

ÁNGYÁN GERGŐ

Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ
tancos@mail.datanet.hu

Hirdetéssel kapcsolatos tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz!

Nyomdai előállítás:

Mester Nyomda

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS
A graduális és posztgraduális
képzés folyóirata
2009; LXXXIV. évfolyam, 3:153-254.

Az
ORVOSKÉPZÉS
folyóirat
megrendelésével kapcsolatos
információ:
a lap végén, valamint
orvoskepzes@semmelweisikiado.hu

Tartalom

Előszó	155
Kopper László	A célzott terápia – paradigmaváltás az onkológiában <i>The targeted therapy – changing of the paradigm in oncology</i> 157
Pintér Ferenc Várkonyi Edit Barti-Juhász Helga Árvai Kristóf Lőrincz András Örfi Zoltán Peták István	Az epidermális növekedési faktor receptor jelátviteli útvai és molekuláris biológiája <i>The signal transduction and molecular biology of epidermal growth factor</i> 163
Moldvay Judit	A tüdőtumorerő célzott terápiaja <i>Targeted therapy of lung cancers</i> 171
Bodoky György	A colorectalis daganatok célzott terápiaja <i>Targeted therapy of colorectal cancers</i> 179
Dank Magdolna	Az emlőtumorok célzott terápiaja <i>Targeted therapy of breast cancer</i> 185
Bödör Csaba Matolcsy András	A krónikus mieloproliferatív betegségek célzott terápiajának molekuláris alapjai <i>Molecular background of targeted therapy in chronic myeloproliferative diseases</i> 193
Fodor Anikó Demeter Judit	A monoklonális antitestkezelés lehetőségei és korlátai heveny myeloid leukaemiában <i>Perspectives and limitations of monoclonal antibody therapy in acute myeloid leukemia</i> . 205
Demeter Judit	Monoklonális antitestek a non-Hodgkin-lymphomák kezelésében <i>Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin-lymphomas</i> 213
Kovalszky Ilona Hollósi Péter Baghy Kornélia Péterfia Bálint Füle Tibor	A hepatocelluláris carcinomák célzott terápiaja <i>Targeted therapy of hepatocellular carcinomas</i> 223
Tímár József Remenár Éva	Fej-nyaki rákok molekuláris terápiaja <i>Molecular therapy of head and neck cancers</i> . 231
Rácz Károly	Endokrin tumorok célzott terápiaja <i>Molecular targeted therapy for endocrine tumors</i> 239
Kopper László	A központi idegrendszeri daganatok célzott terápiaja <i>Targeted therapy of the central nerve system neoplasms</i> 247



DR. MATOLCSY ANDRÁS
egyetemi tanár, igazgató
szerkesztő

Kedves Olvasó!

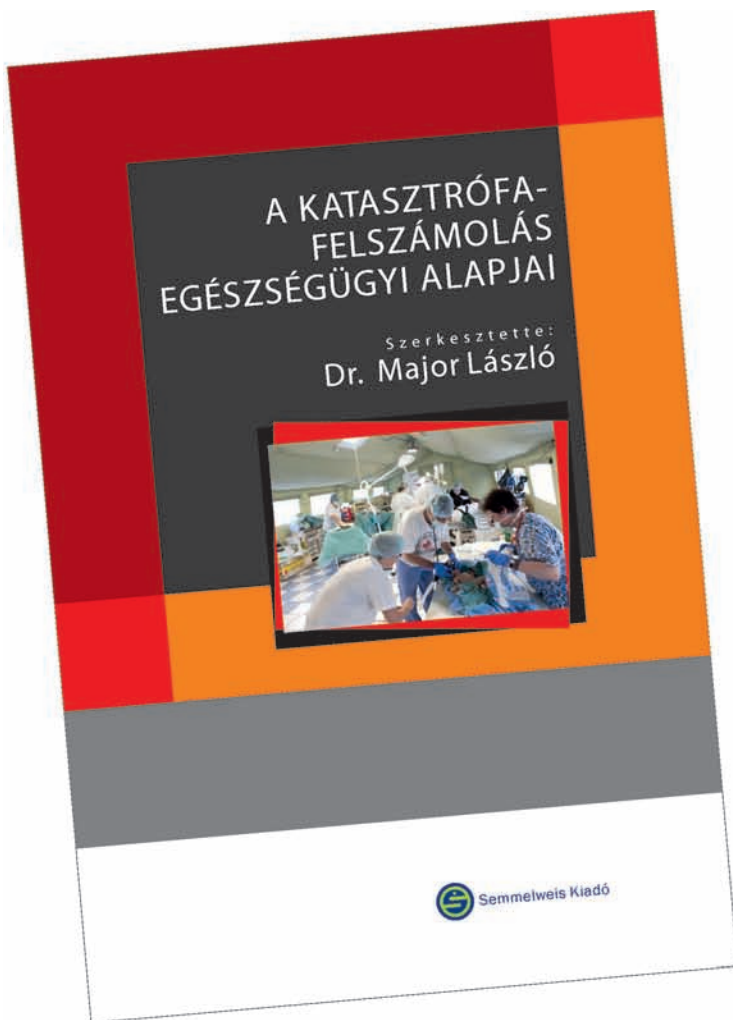
Az elmúlt évek talán legsikeresebb tudományos eredményei a daganatos betegségek molekuláris feltérképezésében és az egyes jelátviteli utak megismerésében történtek. Ahogy a daganatos sejtek molekuláris szerveződésére és az egyes jelátviteli folyamatok egyes lépésére fényderült, úgy jelent meg a lehetősége ezen molekuláris eltérések célzott kiiktatására vagy esetlegesen kijavítására. Az 1998-ban megjelent első és a krónikus myeloid leukaemiás betegek (CML) kezelésében igazán nagy sikereket elért első generációs tirozin-kináz-inhibitor, az imatinib (Glivec, Novartis) megjelenését követően a célzott terápiás szerek egész sora jelent meg tüdő-, emlő-, colorectalis, lymphoreticularis, valamint számos további daganatos betegség kezelésére.

A célzott terápia megjelenésével a patológiai diagnosztika újabb kihívása a molekuláris diagnosztika lett. Nyilvánvaló, hogy a célzott terápiás szerek alkalmazásától csak ott várható eredmény, ahol a tumor hordozza azon molekuláris eltéréseket, amelyekre az adott gyógyszer hat, nem beszélve arról, hogy a betegek követésében az esetlegesen kialakuló rezisztencia azonosításában is fontos szerepet játszik a molekuláris diagnosztika. A gyógyszerfejlesztések és a terápiás célpontok azonosításával a molekuláris diagnosztikus eljárások egész sora jelent meg. Az egyes mutációs variabilitások alapján a molekuláris terápia is egyre inkább a „személyre szabott”, azaz adott betegre jellemző molekuláris mintázat alapján megtervezett kezelések irányában fejlődik.

Az Orvosképzés jelen számában áttekintést szeretnénk adni a célzott terápiás eljárások alapjairól, fejlesztési irányvonaláról, a ma alkalmazható különböző eljárásokról és természetesen korlátairól. Célunk, hogy a daganatos betegségek kezelésében végbemenő „paradigmaváltásról” komplex képet kapjon ezáltal az Olvasó.

2009 májusa

Prof. Dr. Matolcsy András
Semmelweis Egyetem
I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet



A tankönyv és a kapcsolódó tantárgy Magyarországon, illetve Közép-Európában teljesen új, egyedülálló, reményeink szerint egy újszerű katasztrófaorvostani oktatás első meghatározó lépése. Létjogosultságát és időszerűségét az utóbbi idők katasztrófái is bizonyítják.

A tömegeket érintő, különböző okokból létrejövő egészségkárosodás diagnosztikus, terápiás, preventív és szervezési kérdéseit tárgyalja, nagy tapasztalattal és széles látókörrel rendelkező, a hazai egészségügyben ismert és elismert szerzők tollából. Az elmúlt évtizedek katasztrófáinak (nukleáris, vegyi balesetek, „emerging infections”, cunamik stb.) tapasztalatait, elemzéseinek következtetéseit a szerzők gondosan beépítették a klasszikus ismeretek tárházába.



Hagyományos könyvként és E-könyvként is rendelhető!

POSZTER BOX
Digitális műhely

Konferencia-, művészeti, dekorációs poszterek nyomtatása, tervezése papírra, vászonra hozott téma alapján vagy a kínálatból
Prezentációkészítés
Fénymásolás, Digitális nyomtatás

A Semmelweis Egyetem központjában!
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET, 1. emelet,
a büfével szemben
Tel.: 459-1500/56218, 06 20 374-0160
E-mail: bralaj@net.sote.hu

LEGENDUS
Könyvesbolt

Budapest, Nagyvárad tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET Aula
Tel., fax: 210-4408
info@semmelweiskiado.hu

EOK
Könyvesbolt

Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60000

www.semmelweiskiado.hu

A célzott terápia – paradigmaváltás az onkológiában

The targeted therapy – changing of the paradigm in oncology

Kopper László

ÖSSZEFOGLALÁS A tradicionális kemoterápia a legtöbb malignus tumor esetében elérte terápiás lehetőségeinek határait. Jelentős szemléletbeli változást (nevezhetjük paradigmaváltásnak) eredményezett a daganatok keletkezésében, növekedésében, terjedésében szerepet játszó kulcsfontosságú molekuláris eseményeknek a megismerése, azért, hogy a kezelés célpontjait minél jobban meg tudjuk határozni. Ebből a szempontból a legforróbb területeket a jelátviteli utak és az érrellátás jelentik, csökkentve a daganatsejtek túlélését és az angiogenezist. A leghatékonyabb megközelítésnek a kombinált kezelések és/vagy a többcélpontú szerek alkalmazása bizonyult. A továbblépéshez elengedhetetlen a diagnosztikáért és a terápiáért felelős szakemberek szoros együttműködése.

KULCSSZAVAK jelátviteli utak, célzott terápia, onkoterápia

SUMMARY Traditional anticancer therapy reached its limits to increase progression free or overall survival in almost all malignancies. A substantial change (can be called as changes in the paradigm) is advocated by the high-speed activity to understand the key molecular basis of the development, growth and progression of neoplasia in order to use these informations for therapeutic targeting. There are several hot areas in this respect, especially the signal transducing pathways and antiangiogenesis to decrease survival, and to inhibit vascular supply. The most effective approaches use combination therapy and/or multitargeting agents. To achieve further improvements it is essential to maintain very close partnership between the diagnostic and therapeutic teams.

KEY WORDS signal transduction, target therapy, targeted therapy

Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Patológiai és Kísérleti
Rákkutató Intézet

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Kopper László
1085 Budapest, Üllői u. 26.
E-mail:
kopper@korb1.sote.hu

Bevezetés

Az elmúlt évtizedek nagyságrendekkel növelték ismereteinket az élővilágban zajló molekuláris eseményekről, azokról a szabályozó mechanizmusokról, amelyek sejtjeink működését befolyásolják. Megváltozott, legalábbis változóban van gondolkodásunk, az egészségre és betegségre vonatkozó okokról, ezeket már nemcsak celluláris, hanem molekuláris szinten is keressük. Ha pedig a betegségek okai, a sejtműködés zavarai molekuláris hibákkal magyarázhatók, akkor nyilvánvaló, hogy ennek előbb vagy utóbb a terápiában tükröződnie kell. Így történik ez az onkológiában is, melynek tárgya a komplex, egymással összefüggő, időben-térben is állandóan változó szabályozási hibák sorozata miatt keletkező, klinikai viselkedésükben igencsak eltérő daganatok sokasága. Gyógyszeresen ezt a hol álló, hol mozgó célpontokkal működő rendszert kell megállítanunk és megszüntetnünk anélkül, hogy a szervezet súlyosan ne károsodjék, ami nem egyszerű, és maradéktalanul csak ritkán teljesíthető feladat.

Az onkológiában használt gyógyszerek tervezése és alkalmazása azon a megfigyelésen alapult, hogy a daganatok alapvető jellegzetessége a folytonos osztódás, ezért a

fő támadáspontot a sejtműködés szabályozásában, és így az osztódásban is megkerülhetetlen molekula, a DNS jelentette, az osztódást végrehajtó mechanizmus mellett. Így születtek az alkilálószerke, az antimetabolitok, az anti-mitotikumok stb. Szó sincs tehát arról, hogy céltalan lett volna a kezelés, csupán nem specifikusan irányult a sejt-funkciókat, itt a proliferációt, alapvetően szabályzó, a daganatokban pedig hibásan szabályzó célpontok ellen. Ennek az lett az ára, hogy igazi daganatellenes hatást, akár monoterápiában, akár kombináltan, csak súlyos, nemegyszer az alapbetegség súlyosságával vetekedő mellékhatások nélkül nem lehetett elérni. Ezt a problémát a szupportív terápia fejlődése igen sok esetben lényegesen enyhítette.

Eközben megjelentek azonban olyan gyógyszerek is, amelyek már teljesítették az említett igényt, azaz a specifikus célpontok elleni hatást, igaz, eléggé empirikus alapon. Gondoljunk az emlőrákra, ahol a hormonreceptor jelenléte és aktivitása feltétele a hormonterápia alkalmazásának. Ez, pontosabban ez is felhívta a figyelmet arra, hogy a szervezet saját sejtjeiből kiinduló daganatokban hasonló szabályozó mechanizmusok működhetnek, mint a normális sejtekben, csak hibásan. Ezért aztán ma a daganatokat

genetikai és epigenetikai betegségnek tartjuk, ami azt jelenti, hogy a hibák fő forrását a hibás génműködésben keressük. A lényeg az, hogy – igencsak leegyszerűsítve – a génműködés hibái miatt a sejtekben a szabályozási utak fokozatosan elromlanak (a normálishoz képest), a sejtek önállóan döntenek sorsuk felől (a közeli-távoli szabályzás alól kikerülve), ami ellenőrizhetetlen proliferációval (azaz sejtszaporodással), a környezettel való kapcsolat megszakadásával, a múltbéli (embrionális) életre emlékeztető vándorlási képességgel jár. Ma már egyre inkább tisztában vagyunk a normálisan működő szabályozási lépésekkel, és egyre gyakrabban tudjuk ezek hibáit kimutatni a daganatsejtekben. Kezdenek kirajzolódni a szabályozás kulcsszereplői, a feltételezeten fontos jelátviteli utak, döntési pontok, és a működés végrehajtásának felelősei. Nem véletlen tehát, hogy ezek válnak célpontokká, ezek ellen jelennek meg újabb és újabb gyógyszerek. Tudnunk kell, hogy itt még nincsenek dogmák, a jéghegy tetejét ismerjük, lényegében az adatgyűjtési fázisban vagyunk, persze konszenzusokra (pl. törzskönyvezés) és kompromisszumokra (pl. finanszírozási okokból) sokáig szükség lesz.

Genomikai ismeretek a gyógyszerfejlesztésben

A gyógyszerfejlesztésnek hatalmas lendületet adott a genomikai ismeretek bővülése. Az elég hamar kiderült, hogy a funkcióvesztéssel járó hibákat sokkal nehezebb kijavítani, mint a funkciónyeréssel járókat gátolni. Az előbbi esetben ugyanis különböző szállítóeszközökkel (vektorokkal) kell az információt, a hiányzó funkciót ellátó fehérjét vagy annak génjét eljuttatni a megfelelő helyre, abban a reményben, hogy ha minden feltétel teljesül, akkor a termék úgy kapcsolódik be a szabályozási útba, ahogy gondoljuk. Kísérletek ebbe az irányba is folynak, de egyelőre átütő eredmény nélkül. A funkciónyerés gátlása viszont már a mai terápiás gyakorlat része. Az a gondolat kecsgetett a legnagyobb sikerrel, amely azt tűzte ki célul, hogy elsősorban olyan hibákat támadjunk, amelyek csak a daganatsejtekben fordulnak elő, hiszen ezzel a specificitás biztosítható, a mellékhatások pedig jelentősen csökkenthetők. Nem véletlen, hogy az első áttörést hozó szer, az imatinib, a krónikus mieloid leukaemiára (CML) jellemző fúziós transzlokáció termékét, a tirozin-kináz-aktivitással rendelkező BCR/ABL fehérjét célozta meg. A klinikum visszaigazolta az elvárást, a CML-es betegek (és minden más kórképnél, ahol ez a génhiba szerepel) számára a leghatékonyabb gyógyszert sikerült előállítani. Az imatinib példája számos gondolatot és problémát vetett fel. (a) Egyrészt bizonyította, hogy bár a daganatok génhibák felhalmozódásának a következményei, ezek fontossága feltehetően eltérő, és akár egyiknek, de a daganat fennmaradása szempontjából elengedhetetlenek a kiiktatása kiemelkedően jó terápiás hatással járhat. (b) Ugyanakkor arra is felhívta a figyelmet, hogy a célzott terápia még ily optimális esetében is, éppen a génhibák sokfélesége (nevezhetjük heterogenitásnak) miatt, előbb-utóbb rezisztencia alakulhat ki. Ez azt jelenti, hogy a daganatsejtek „kiheverték” a

sikerterápia okozta inzultust, és más génhibák vették át a fennmaradás, sőt a progresszió biztosítását. A terápiás reakció erre vagy a gyógyszer adagolásának változtatása, vagy – amelynek szemtanúi vagyunk – a rezisztencia ellen kifejlesztett újabb gyógyszerek alkalmazása (pl. imatinib rezisztencia esetén CML-ben dasatinib, nilotinib, bosutinib stb.) vagy eltérő célpont elleniek adása. (c) Végül, de nem utolsó sorban, bebizonyosodott, hogy az eleinte a specifikusan (legalábbis ez volt a feltételezés) BCR/ABL fehérje ellen ható imatinib más hibás géntermékeket is képes gátolni, azaz a több célpontú szerek jeles képviselőjévé vált. Kiderült, hogy igen aktív a KIT-mutációt (KIT: tirozin-kináz-receptor) hordozó gastrointestinalis tumorokkal (GIST) szemben, de gátolja a hibás PDGFR-t is (pl. hiper-eozinofília szindrómában). A GIST kezelése mutatott példát arra, hogy ugyanazon szabályozó eltérő hibája (pl. más helyen – exonon – levő mutációja) eltérő kezelési stratégiát, dózisokat kíván. Ma a több célpontú szerek a fejlesztések középpontjában állnak.

Jelátviteli utak a gyógyszerfejlesztésben

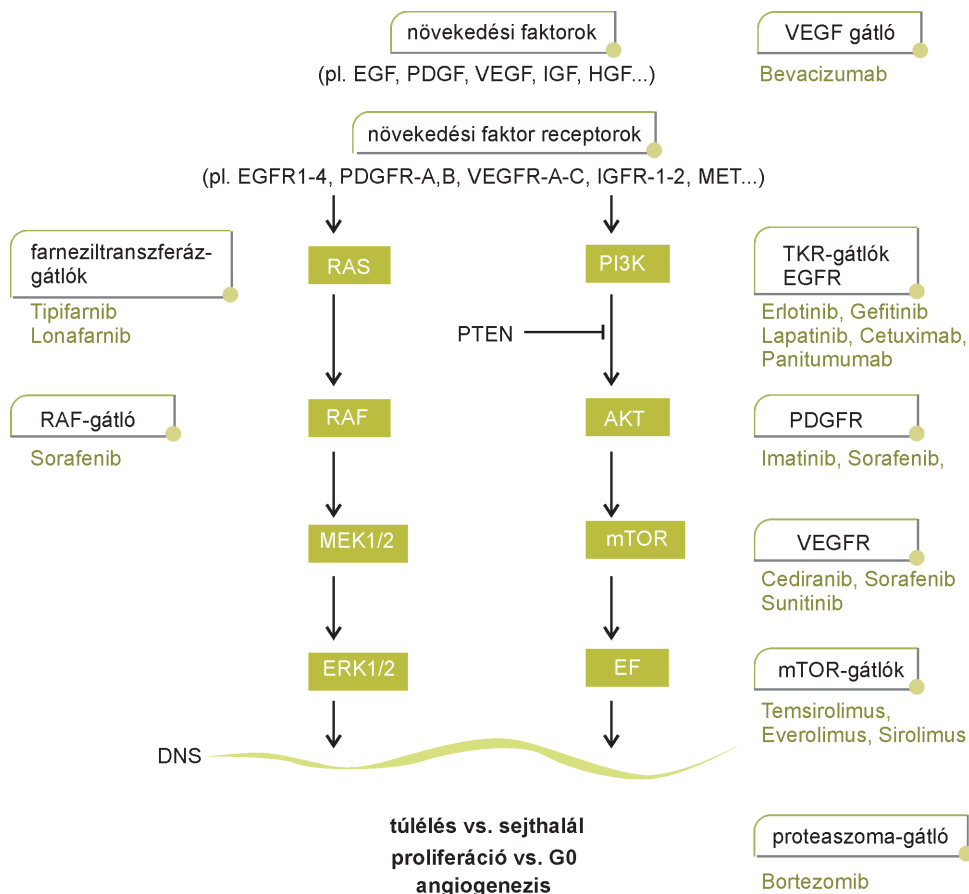
Egyre több adat gyűlt össze arra, hogy a sejtproliferáció szabályozásában az EGFR-család tagjai és az általuk aktivált jelutak (főleg a RAS-út és a PI3K-út) kulcsszerepet játszanak, és ezért hibás formáik terápiás célpontokká váltak (1. ábra). Ebben az esetben is a funkciónyerés gátlásáról van szó, hiszen a génhiba azt eredményezi, hogy a receptor ligand nélkül is képes működni és aktiválni az „alatta levő” jelutakat, vagy olyan sok keletkezik belőle, hogy ez egyben a normális szabályozást messze meghaladó mennyiségű aktív receptort eredményez, a hatás pedig az előzőhöz hasonló. Az előbbibe tartoznak pl. az EGFR1 mutációi, az utóbbiba az amplifikációk (EGFR1 vagy EGFR2/HER2/ERBB2). Itt jegyezhető meg, hogy a ligandok is túltermelődhettek, amire a VEGF a legjobb példa, illetve az, hogy az EGFR-család többi tagja – az EGFR3 és 4 – sem teljesen „ártatlan”, de erre vonatkozóan még kevés az adat. A VEGF-et termelhetik a daganatsejtek, de az intratumorális normális sejtek is, a közvetlen eredmény valamely VEGFR (ugyancsak tirozin-kináz) aktivációja, végül pedig a receptort hordozó sejtek (pl. endothelsejtek) proliferációja, az angiogenesis elősegítése. A VEGF túltermelése voltaképpen következmény, a kiváltó a HIF-1 α (hypoxia indukálta faktor) aktiválása vagy a tumorban keletkező hypoxia, vagy a HIF-1 α -t lebontó rendszer zavara (pl. a von Hippel–Lindau-gén hiánya) miatt.

Az előzőekben említett funkciónyerések gátlására két alapvető stratégia alakult ki: a monoklonális antitestek és a kis molekulású gátlók alkalmazása. A monoklonális antitestek – különbözőképpen „humanizáltak” – rendszerint a sejt felszíni molekulák (ligandok vagy receptorok) sejten kívüli, extracelluláris része ellen irányulnak (mert a monoklonális antitestek túl nagyok ahhoz, hogy az élő sejtekbe bejussanak). Hatásuk különböző lehet: pl. megakadályozhatják a ligand aktivitását, a kötődését a receptorhoz, a receptorok dimerizációját (ha a receptor két részből

felépülve válik aktívvá), befolyásolhatják a receptorok endocitózisát stb. Ide tartoznak pl. a zömmel hematológiai tumorok ellen használt CD20-at támadó gyógyszerek (rituximab, ⁹⁰Y-ibritumomab, ¹³¹I-tositumomab), a CD33 elleni gemtuzumab, a CD52 elleni alemtuzumab, valamint a főleg szolid tumorok ellen használtak, mint a cetuximab, panitumumab, trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab. Ezek mindegyikével tapasztaltak már igen jó daganatellenes hatást, néha különböző daganattípusokon vagy -lokalizációk esetében, de rezisztenciát is, amelynek sok oka lehet. Így pl. lehet, hogy a szer nem érte el a szükséges koncentrációt a daganatsejt közelében, vagy a támadott hibás fehérje mégsem annyira fontos a daganat életében, mint ahogy gondoltuk, vagy kezelés közben olyan daganatsejtek szelektálódtak ki, amelyek már az utóbbi „megoldást” választották, azaz más molekuláris hiba vált uralkodóvá. De az is lehet, hogy a kérdéses célpont, pl. a tirozin-kináz-receptor, nem rendelkezik azzal az extracelluláris résszel, amelyhez a terápiás monoklonális antitest kötődne (pl. az EGFRvIII mutáns a glioblastomák több mint felében vagy a HER2 hasonló hibája – p95-HER2; mindegyik „csökevényes receptort” eredményez). Nyilvánvaló ok lehet az, ha a génhiba nincs is jelen, ami nemritkán diagnosztikus

hiba következménye (mutációt vagy amplifikációt mutatnak ki ott, ahol nincs is – az utánvizsgálatok szerint).

Az említett problémák zöme érvényes a stratégia másik csoportjára, a kis molekulású gyógyszerekre is. Ezek zömmel a tirozin-kináz-receptorok sejtben belüli részét, az intracelluláris domént támadják, azt, ahol a fehérje foszforilációja (hiba esetén ligand nélkül) megtörténik. Ez teszi alkalmassá az így keletkezett jelet (ami a fehérje konformációváltozását jelenti), hogy tovább adódjék a jel-út következő tagjának (azaz a következő tag kötődhessen a receptorhoz, ezzel önmaga is megváltozva ad kötődési lehetőséget az út további tagjainak), és ez a láncreakció jut el a transzkripciós faktorokig, majd a megfelelő felismerő hellyel rendelkező génekig. (Ne felejtjük el, de ez egyelőre csak elméleti jelenség, hogy a jelutak között kapcsolatok, átkapcsolási lehetőségek vannak, aminek a fontosságát érezzük, de kihasználni még nem tudjuk.) Ezek a kis molekulású gyógyszerek képesek tehát bejutni a sejtbe és gátolni, rendszerint, mint az ATP-vel történő foszforiláció kompetitív gátlói, nemcsak a receptorokat, hanem a sejtben levő fehérje-kinázokat is. Az ismertebb tagok közé tartozik a már említett imatinib és dasatinib, az EGFR-családtagokat gátló gefitinib, erlotinib, lapatinib vagy a



1. ábra

Tirozin-kináz-receptorok jelátviteli útvonalai és az arra ható gyógyszerek

bortezomib (lásd később). Ezek mindegyike bizonyította már, hogy még sokszorosan, de eredménytelenül kezel, metasztázisokkal teli betegek is képesek, néha látványos, máskor szerény klinikai hatást elérni. A rezisztenciát itt sem lehet elkerülni (vagy nagy szerencse kell hozzá), aminek a fentiekén túlmenően az is oka lehet, hogy ezeknek a szereknek meg kell küzdeniük a megfelelő intracelluláris koncentráció elérése ellen működő mechanizmusokkal (pl. multidrog rezisztencia fehérjékkel, vagy per oralis adás esetén a daganatsejtekhez való eljutás nehézségeivel).

A célpontok keresése természetesen nem áll meg az eddig felsoroltaknál. Az elképzelések hasonlóak, mint a fentiek: kiiktatni olyan molekulákat, amelyek a daganat életében fontosak lehetnek. Ezek közé tartoznak pl. a jelátviteli út tagjai (célpontként pl. a RAF, mTOR, AKT, PI3K), a géneexpresszió szabályozásában a metiláció és a hiszton deacetiláció mechanizmusa (amelyek hibái meggátolhatják pl. a szabályozásban fontos szuppresszor fehérjék termelését), a mikroRNS-ek hibái (amelyek kódot nem tartalmaznak, de kritikus mRNS-eket gátolhatnak), a fehérjék (sokszor a „rosszindulatú” fehérjék) védelmét ellátó hőszokk-fehérjék, vagy a sejten belüli fehérjék lebontásában kulcsszerepet játszó ubiquitin-proteaszoma rendszer (pl. ennek gátlása bortezomibbal, amely főleg myeloma multiplexben vált igen hatékonyá). Ismertek az apoptózis szabályozásának zavarai (az antiapoptotikus molekulák túlermelése – pl. BCL2, FLIP, IAP-család, survivin, NFκB, a proapoptotikusok hatásvesztése, részben az előzők miatt – pl. TRAIL-út, BAX), de a gátlásuk vagy aktiválásuk a terápiában még csak a klinikai vizsgálatoknál tart. Pedig az apoptózis indukálhatósága pl. a tradicionális kemoterápiás szerek hatásának egyik igen fontos mechanizmusa. De említhetjük azokat a törekvéseket is, amelyek a progresszió szempontjából fontos kölcsönhatásokat igyekeznek jó irányba terelni, mint az integrinek és más adhéziós molekulák célzása vagy az extracelluláris matrix elemeinek (pl. matrix metalloproteázok) gátlása. Ezek mindegyikéről ma már kiterjedt referátumok szólnak, de klinikai hasznosításuk, kevés kivétellel, még várat magára.

Paradigmaváltás okai az onkológiában

Néhány olyan kérdéssel szeretném zárni az előbbieken felvázolt gondolatsort, ami a paradigmaváltást még inkább aláhúzza.

(a) Jogosan vetődhet fel a kérdés, hogy a célzott terápiát mikor érdemes adni? Ha feltételezzük, hogy célpontunk a daganatkeletkezés szempontjából igen fontos, akkor valószínűleg a daganat növekedésének már a kezdetén jelen van, amikor egyéb génhibák még nem jöttek létre, olyanok, amelyek elősegíthetik a rezisztenciához vezető szelekciót. Akkor pedig minél előbb alkalmazni kellene a célpont elleni szert, ellentétben a mai gyakorlattal, amikor már igen előrehaladott stádiumban kerül rájuk sor. Ráadásul a célpontot rendszerint a primer tumorban határozzuk meg, viszont a metasztázisokat (akár mikro-, akár makro-

metasztázisok) kezeljük, amelyek molekuláris hibái nem szükségszerűen azonosak a primer tumoréval, beleértve a célpontunk fontosságát. Másképpen kell valószínűleg közelítenünk azokhoz a klinikai kipróbálásokhoz, amelyek aztán megszabják az ilyen terápiák adhatóságának kritériumait.

(b) A specifikus célpontok elleni szerek a normális sejtek más csoportjait „támadják”, mint a tradicionális kemoterápiás szerek, ezért a mellékhatások jellege is eltérő lehet. Talán kevesebb az életet veszélyeztető, de lehetnek súlyosak, az életminőséget rontók. Nem csodálható, ha az EGFR-gátlók esetében gyakoriak a bőrtünetek vagy a hámmal bélelt szervek károsodása, vagy az angiogenezist befolyásolóknál hipertónia, vérzések fellépése, de történhet kifejezett szervkárosítás is (pl. kardiotoxicitás). Mindezt más típusú szupportív ellátást igényel, amire már előre fel kell készülni.

(c) Nem említettem részletesen eddig, de most igen, mert az érdeklődés miatt több szót érdemel az a helyzet, amikor a célpont jelenléte ellenére a szer nem hat, azaz a molekuláris diagnosztika által adott lelet (pl. EGFR mutáció vagy amplifikáció) nem áll összefüggésben a klinikai tapasztalattal. A konkrét eset általános tanulságként szolgál. Kiderült, hogy a jelút következő állomása hibás, mutáns a KRAS, függetlenül ezzel a felsőbb szabályozótól (EGFR), fenntartva a daganatsejt proliferációjának állandó stimulálását. Hiába adjuk tehát ebben az esetben az EGFR-gátlót, a klinikai hatást (a daganat növekedésének gátlását) nem fogjuk elérni. Természetesen ugyanez a helyzet, ha egy további lépcső (pl. a RAF) hibás.

(d) A célzott terápia esetében a monoterápia az esetek túlnyomó többségében eredménytelennek bizonyult (igaz, majdnem mindig igen súlyos, „agyonkezelt” betegek), és jóval ésszerűbbnek látszik a kombinációk alkalmazása: akár más molekuláris támadáspontú szerrel vagy a tradicionális kemoterápia szereivel, vagy más modalitással (pl. sugárterápia). Ebbe a gondolatmenetbe illeszkednek azok a törekvések, amelyek több célpontú gyógyszerek előállításán fáradoznak (amilyenek az imatinib is bizonyult). Ilyenek már a klinikumban is megjelentek (pl. sunitinib, sorafenib), a kezdeti tapasztalatok biztatóak, de még valóban kezdetiek. A több célpontú szerek esetében egyelőre a diagnosztika még eszköztelen, hatást megjósolni alig lehet, hatás esetén pedig elég nehéz azonosítani az eltalált célt, a sok közül.

(e) Nem esett szó a daganatos őssejtekről, amelyek ha léteznek, és legalább annyi szől mellettük, mint ellenük, újabb csavart jelentenek a daganatok gyógyszeres kezelésének stratégiájában. Az elkövetkezőkben ez a terület, amely ma még eléggé ingoványos, megszilárdulhat, különösen, ha sikerül az őssejteket vagy az őssejtszerű (azok képességeivel rendelkező) sejteket azonosítani. Itt tehát nemcsak a célmolekulák, hanem a célsejtek felismerése a kihívás. (Lehet, hogy minden daganatsejt célsejt, lehet, hogy csak elenyésző részük.) A legelőbbre ezen a területen a hematológiai daganatok állnak.

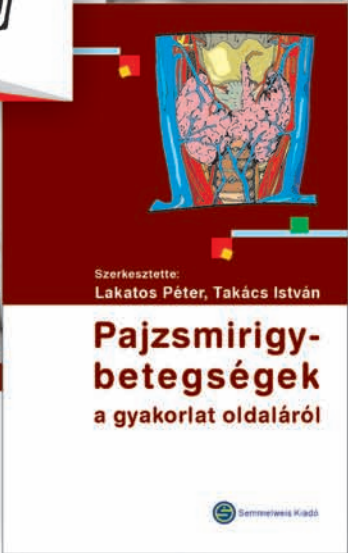
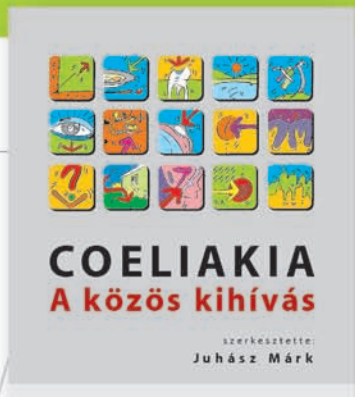
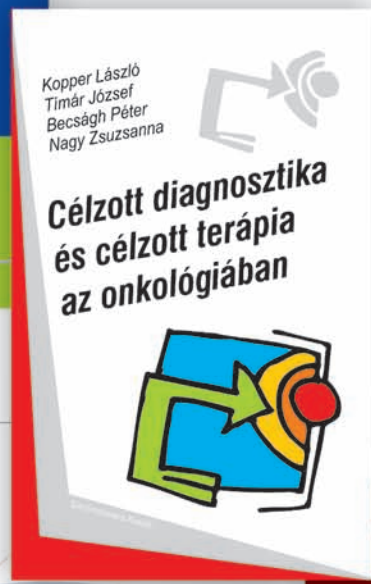
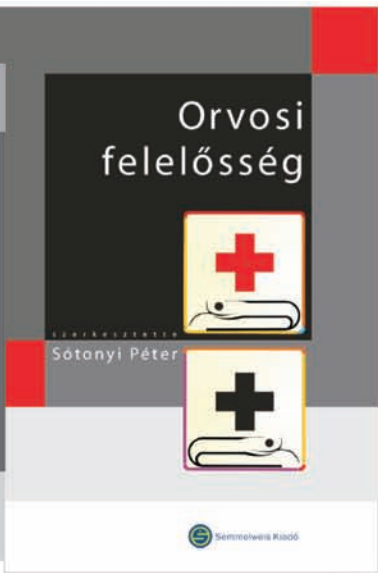
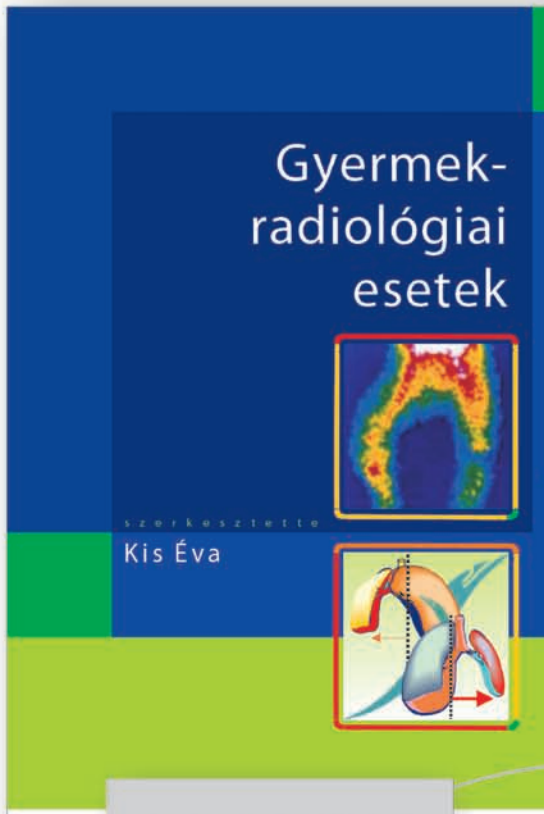
(f) A célzott terápia eddigi elképzeléseink szerint célzott diagnosztikát igényel, hiszen sokszor a célpont azonosítása ad rajtengedélyt valamely szer adására. Ez a kapcsolat akkor is elengedhetetlen, ha ma még sokszor érezzük azt, hogy a diagnosztika adatai és a klinikai eredményesség között nincs kapcsolat. Legalább olyan fontos a jó előrejelzésben való bizalom, mint annak elmaradása esetén az okok feltárása. Könnyelműség lenne a hitetlenség csapdájába esni, mert akkor pont azt vesztenénk el, amit idáig elértünk, vagy remélünk elérni az adott beteg adott daganatához illő leghatékonyabb kezelés megtalálását.

Konklúzió

E rövid áttekintés végén vissza lehetne térni a címben jelzett állításhoz: paradigmaváltás tanúi (és résztvevői) vagyunk a daganatok gyógyszeres kezelésében. Való igaz, hogy egyre többet tudunk a daganatokban megjelenő molekuláris eltérésekről, elkezdődött az újabb ismeretekre alapozott terápia, de valljuk be, mindez csak a kezdet. A sejt bonyolult rendszer, a daganatsejt is az, mindent megtesz a túléléseért, és sokszor, legnagyobb igyekezetünk ellenére, sikeresen. A molekuláris szintű tudás közelebb vihet ahhoz, hogy túljárjunk a daganatok „eszén”, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy az erre alapozott gyógyszeres kezelés csak az egyik eleme a több diszciplina együttműködését igénylő egyre célzottabb diagnosztikának és terápiának.

Irodalom

Kopper L, Timár J (szerk.) *Molekuláris onkológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007.



www.semmelweiskiado.hu



internet könyvtárház
210-4408
info@semmelweiskiado.hu

Az epidermális növekedési faktor receptor jelátviteli útjai és molekuláris biológiája

The signal transduction and molecular biology of epidermal growth factor

Pintér Ferenc
Várkonyi Edit
Barti-Juhász Helga
Árvai Kristóf
Lőrincz András
Örfi Zoltán
Peták István

ÖSSZEFOGLALÁS Az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és az általa aktivált növekedési és apoptózisgátló jelutak fontos szerepet játszanak a leggyakoribb és legnagyobb daganatos halálzásért felelős hámeredetű carcinomák, elsősorban a nem kisjeles tüdőrákok, vastagbélrákok, emlőrákok és fej-nyak daganatok biológiájában. A már forgalomban lévő EGFR-célpontú tirozin-kináz-gátlók és antitestterápiák az egyik legnagyobb mennyiségben használt molekuláris terápiák közé tartoznak. Az EGFR génjében bekövetkező mutációk és a jelátviteli utak molekuláris szabályozásának megismerése daganattípusától függetlenül alapvetően fontos az EGFR-gátlók hatásmechanizmusának és személyre szabott alkalmazásukhoz szükséges molekuláris diagnosztika megértéséhez.

KULCSSZAVAK növekedési faktor receptorok, tirozin-kinázok, jelátviteli terápia, molekuláris diagnosztika, hámeredetű daganatok

SUMMARY The epidermal growth factor receptor (EGFR) and its signal transduction pathways inducing proliferation and inhibiting apoptosis play a pivotal role in the biology of epidermal human cancers including non-small cell lung cancer, colon cancer, breast cancer, and head and neck cancers. Small molecule tyrosin kinase inhibitors and monoclonal antibody therapeutics targeting EGFR are the most frequently used molecular targeted drugs currently in clinical use. Detailed knowledge of the biological significance of EGFR gene mutations and the molecular regulation of the EGFR-activated signal transduction pathways is important in all tumour types to understand the molecular mechanism of action of EGFR-inhibitors and their molecular diagnostics based personalized clinical use.

KEY WORDS growth factor receptors, tyrosine kinases, signal transduction therapy, molecular diagnostics, epidermal cancers

Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Patológiai és Kísérleti
Rákkutató Intézet

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Peták István
1085 Budapest, Üllői u. 26.
E-mail:
petak@kps.hu

Rövidítések

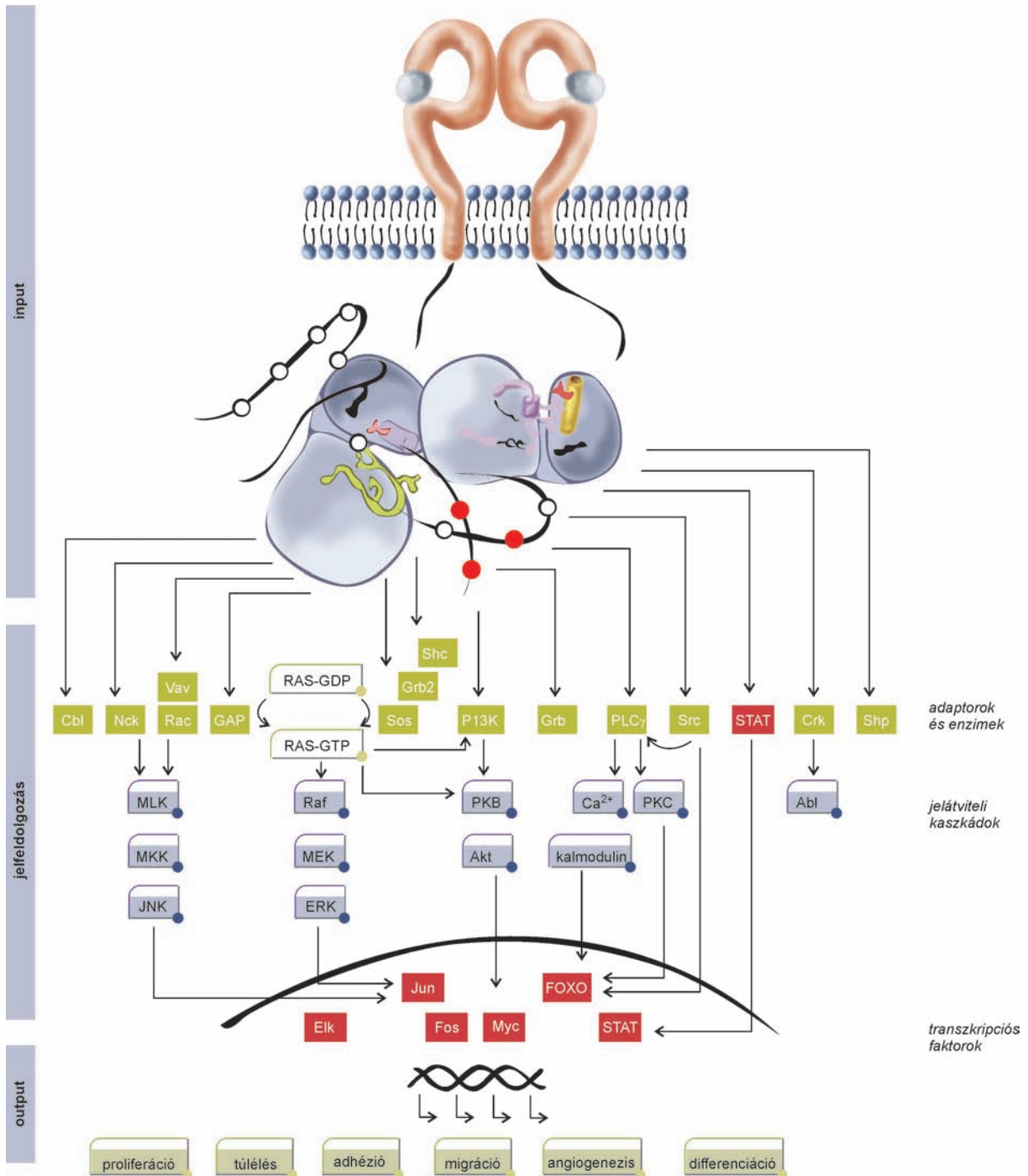
as aminosav
AR amphiregulin
ATP adenozin-trifoszfát
BTC betacellulin
CNK KSR-hez kapcsolódó enhancer
CR ciszteinben gazdag
CT C-terminális
DAG 1,2-diacil-glicerol
EGF epidermális növekedési faktor
EGFR epidermális növekedési faktor receptor
EPR epiregulin
ERK extracelluláris jelre regulálódó kináz
GDP guanozin-difoszfát
GEF guaninnukleotid-cserélő faktor
GIST gastrointestinalis stromális tumor
GSK glikogén-szintáz-kináz
GTP guanozin-trifoszfát
HB-EGF heparin binding EGF
HER humán EGF-receptor
HSP hőszokkfehérje
IP₃ inozitol-1,4,5-trifoszfát
JAK Janus tirozin-kináz
JM juxtamembrán
KSR kináz-szerű Ras szupresszor
MAP-kináz mitogén jelre aktivált protein kináz
MAPKK MAP-kináz-kináz
MAPKKK MAP-kináz-kináz-kináz
MPK MAPK foszfatáz

MNK MAPK-val kölcsönható kinázok
NRG neuregulin
NSCLC nem kisjeles tüdőrák
PDGF vérlemezke eredetű növekedési faktor
PDK foszfatidil-inozitol dependens kináz
PH plextrin homológ
PI foszfatidil-inozitol
PI3K foszfatidil-inozitol-3-kináz
PKB protein-kináz-B
PKC protein-kináz-C
PLC γ γ -foszfolipáz-C
PP protein-foszfatáz
PTB foszfortirozinkötő
PTEN foszfatáz és tenzin homológ
PTP protein-tirozin-foszfatáz
pY foszforilált tirozin
RKIP RAF-kináz-inhibitor protein
RSK riboszomális S6-kináz
RTK receptor tirozin-kináz
SH src-homológ
SHIP SH2-t tartalmazó inozitol foszfatáz
SPRED Sprouty-hoz kapcsolódó, EVH doménnel rendelkező fehérje
Sur-8 RAS-8 szupresszor
STAT signal transducer and activator of transcription
TGFA transzformáló növekedési faktor- α
TK tirozin-kináz
TKI kis molekulásúlyú tirozin-kináz-gátló
TM transzmembrán
VEGF *endothel* növekedési faktor

A receptor tirozin-kináz család

A ~32 000 humán kódoló gén mintegy ötöde vesz részt a jelátviteli folyamatokban. A sejten belüli és a sejtek közötti jelátvitel fő mechanizmusa a fehérjefoszforiláció, aminek a szabályozását több mint 520 protein-kináz és

130 protein-foszfataz végzi. A protein-kinázok foszforilálhatnak tirozint vagy szerin/reonint, kis számban mindkettőt (kettős specificitású kinázok). A 90 tirozin-kináz (TK) nagy része transzmembrán-receptor (1). A receptor tirozin-kinázok (RTK) tehát olyan membránreceptorok, amelyek az ATP (adenozin-trifoszfát) foszfátjának átvi-



1. ábra

Az EGFR alcsalád tagjai és ligandjai. A százalékos értékek a fehérjerész EGFR-rel való homológijának mértékét jelzik. A piros X az inaktív aldomeéket jelöli. A C-terminális Y-jai a specifikus foszforilációs helyeket jelölik (5, 8, 25)

telét katalizálják a célfehérje tirozinjainak hidroxilcsoportjaira, fontos szerepet játszva ezzel az egyes sejtfolyamatok – a növekedés és differenciálódás, a sejtciklus, migráció, metabolizmus és túlélés – szabályozásában. Bár diszfunkcióik számos betegséget okozhatnak – úgymint cukorbetegséget, immundeficienciákat, szív- és érrendszeri betegségeket –, rendellenes működésük legszembetűnőbb következménye a karcinogenezis (2). Ezt mutatja, hogy a több mint 100 ismert onkogén nagy részét, a csak mintegy 58 tagot számláló RTK molekulacsalád tagjai adják (3).

Az RTK molekulacsalád tagjai 20 alcshaládba sorolhatóak, ezek egyike az EGFR (epidermal growth factor receptor; szinonim elnevezései: erbB, HER) alcshalád (1). Az RTK-k felépítésére jellemző, hogy 3 doménből állnak: egy extracelluláris ligandkötő, egy transzmembrán és egy intracelluláris – nagyban konzervált protein tirozin-kináz (katalitikus) aldóment és C-terminális szabályozó régiót tartalmazó – doménből. A TK aldóment 2 lebenyből: egy kisebb aminoterminális N-lebenyből és egy nagyobb C-lebenyből – áll. A nagyrészt β -lemezes szerkezetű N-lebeny tartalmazza az ATP-kötő helyet, míg a nagyrészt α -hélixekből felépülő C-lebeny köti a szubsztrátot, és belőle nyúlik ki a szabályozást végző aktivációs hurok. Az inzulinreceptor-alcshalád tagjait leszámítva, az RTK-k nyugalmi állapotban monomer formában vannak a sejtmembránban. A ligand kötődése dimerizációt indukál. Nyugalmi állapotban a katalitikus régió aktivációs hurkán lévő tirozinok foszforilálatlan állapotban vannak. Az aktivációs hurok ilyenkor olyan kompakt konformációt vesz fel, amellyel gátolja a szubsztrát (és néhány kináz esetében az ATP) kötődését, többek közt azzal, hogy az említett tirozinok hidrogénkötést képeznek a katalitikus aszpartáttal. A dimerizációval járó kis távolság miatt, a katalitikus régiók transz-foszforilálják egymás aktivációs hurkain lévő tirozin oldalláncokat, „nyitott” konformációt idézve elő ezzel. A „nyitott” konformáció lehetővé teszi az ATP-hez és szubsztráthoz való hozzáférést, engedve ezzel a további autofoszforilációt és egyéb fehérjék foszforilációját (2, 4, 5).

Az EGFR alcshalád

Az EGFR alcshaládra jellemző, hogy extracelluláris doménjük 4 aldóment tartalmaz: az L1 (I), S1 (II, CR1), L2 (III), S2 (IV, CR2) aldómenteket. Az S1 és S2 homológ, ciszteinben gazdag régiók, azonban a ciszteinnek nem képeznek diszulfidhidat a régiók között. Az L1 és L2 alkotják a ligandkötő helyet (1. ábra) (6).

Az EGFR (HER1 = humán EGF-receptor-1, erbB1), mint névadó molekula mellett, az EGFR-alcshalád tagja további 3 transzmembrán-molekula, amelyek – különösen a TK aldómentben – jelentős homológiát mutatnak egymással (7, 8).

- ▶ HER2 (erbB2, neu), melynek nincs ismert ligandja,
- ▶ HER3 (erbB3), melynek a kináz domén kritikus aminosavjainak szubsztitúciója miatt nincs kináz-

aktivitása (a kináz aldóment homológiája is itt a legkisebb) (9),

- ▶ HER, (erbB4), amely az EGFR-hez hasonlóan ligandot köt, és kinázaktivitással is rendelkezik.

A receptor-alcshalád tagjaihoz az EGF (epidermalis növekedési faktor) családba tartozó növekedési faktorok köthetnek. A mintegy 49-85 aminosavból álló peptid ligandok, transzmembrán fehérjék extracelluláris doménjének proteolíziséből keletkeznek. Szerkezetük közös jellemzője, hogy EGF-szerű doménnel és 3 intramolekuláris diszulfidkötéssel rendelkeznek, utóbbiak alakítják ki a hármas hurok másodlagos struktúrát (5, 8). Affinitásuk alapján a ligandok három csoportba sorolhatóak:

1. csoport: tagjai az EGF, TGF α (transforming growth factor- α), amphiregulin (AR), melyek főleg az EGFR-hez kötődnek;
2. csoport: tagjai a heparin binding EGF (HB-EGF), betacellulin (BTC) és epiregulin (EPR), melyek kettős specificitással, az EGFR-hez és a HER4-hez is kötődhetnek;
3. csoport: tagjai a neuregulinek (NRG, szinonim elnevezéssel: heregulinok), melyek főleg az EGFR-hez kötődnek. Az NRG1 és NRG2 a HER3 és HER4-hez kötődhet, az NRG3 és NRG4 csak a HER4-hez kötődhet (5, 10).

A ligand kötődése a receptor L1 és L3 aldómentjéhez az S1 aldómentben található dimerizációs hurok kitüremkedését okozza. A dimerizációs hurkok kapcsolódásával alakulnak ki a receptordimerek. A EGFR-alcshalád esetében tehát receptormediált a dimerizáció, szemben az egyes más növekedési faktorok kötődésekor megfigyelhető ligandmediált mechanizmussal. Utóbbi esetben egy ligandon (pl. a növekedési hormonon vagy az eritropoetinen) vagy egy ligand (pl. a PDGF vagy VEGF) homodimeren keresztül kapcsolódnak össze a receptorok. A dimerizációs hurok receptoralcshaládon belüli nagy konzerváltsága a heterodimerizációt is lehetővé teszi. A négyféle erbB molekula tehát négyféle homodimert és hatféle heterodimert képezhet. A heterodimerizáció preferált partnere a HER2-molekula, mivel a dimerizációs hurok itt állandóan kitüremkedett, aktív állapotban van. A HER2-molekula ezért ligand nélkül is lehet aktív – például HER2-t túltermelő (overexpresszáló) tumorsejtekben – TK-aktivitást és sejtttranszformációt okozva ezzel (2, 5, 10).

Az EGFR jelátviteli útjai

Szemben a más alcshaládokba tartozó RTK-kal, ahol az aktivációs hurok foszforilálatlansága esetén teljes a kináz aldóment öngátlása és a dimerizációt követően az aktivációs hurok foszforilációja váltja ki a kináz aktivációt, az EGFR esetében az aktivációs hurok foszforiláltsági állapotának kisebb a jelentősége és a dimerpartner sem foszforilálja az említett tirozinokat. Az EGFR aktivációs hurkán (855-884. aminosav) lévő négy negatív töltésű glutamát (865-872. as: EEKEYHAE) ugyanis jelentősen

csökkenti az említett tirozin negatív töltésű foszfátjának gátló hatását (5).

Az EGFR-alcsalád tagjai esetében a ligand kötődését követően a receptorok aszimmetrikus dimert képeznek és allosztérikusan aktiválja az egyik kináz a másik alcsalád-tagot. Nyugalmi állapotban a C-lebeny (797-977. aminosav) aktivációs hurkának 858. és a 861. pozícióban lévő apoláros leucinjai (L858 és L861) az N-lebeny (709-793. aminosav) 745. pozícióban lévő lizinje és a 762. pozícióban lévő glutamátja közé ékelődik, megakadályozva ezzel azok – kinázaktivitáshoz szükséges – kapcsolódását. A ligand kötődése olyan dimer kapcsolódást vált ki, ahol az egyik kináz (B-monomer) C-lebenye a másik kináz (A-monomer) N-lebenyéhez kapcsolódik. Az A-monomer 2 apoláros leucinja az allosztérikus hatások következtében kimozdul gátló pozíciójából, létrejön a K745-E762 kapcsolódás, az A-monomer aktiválódik. Az aktivátor B-monomerben nem jön létre ilyen módosulás, így az inaktív marad. Míg aktivátor, azaz B-monomer, az EGFR alcsalád valamennyi tagja lehet; A-monomer, azaz aktivált kináz, csak az EGFR, HER2 és HER4 lehet (11).

Az EGFR legfontosabb szubsztrátja saját maga: az EGFR aktív TK aldomejnye autofoszforilálja a katalitikus régió kívül, attól C-terminálisan található szabályozó régió tirozinjait (11). Az EGFR „aktív” foszforilálódása

mellett, amikor a receptort saját maga vagy dimerizációs partnere foszforilálja, lehetséges egy saját kinázaktivitást nem igénylő „passzív” mód is: a receptort foszforilálhatja a citoplazmatikus Src tirozin-kináz vagy a Janus tirozin-kináz 2 (JAK2). Utóbbi a növekedési hormon vagy a prolaktin receptorához kötődik, a ligand bekötődését követően aktiválódik és foszforilálja az EGFR vagy a HER2 citoplazmatikus doménjét (10, 12).

A jelátviteli kaszkádok általános jellemzője, hogy a résztvevők közötti kapcsolat irányítása interakciós doménnel történik. Az interakciós domének, specifikus szekvenciák posztranszlációs módosulásait felismerve, az enzimeket megfelelő sejten belüli helyre irányítják, szabályozzák azok konformációját, aktivitását és szubsztrát-specifitását (13). Az EGFR foszforilált tirozinjaihoz (pY), az azokat felismerő SH2 (Src-homológ 2) vagy PTB (foszfotirozinkötő) doménnel rendelkező, másodlagos jelátvivő molekulák kapcsolódnak, kiválva ezzel a több komponensű jelátvivő komplexek összerendeződését és a jelátviteli kaszkádok elindítását. Az SH2 domén a pY és az attól C-terminálisan elhelyezkedő 1-6 aminosavhoz, a PTB domén pedig a pY és az attól N-terminálisan lévő 3-5 aminosavhoz kötődik specifikusan. Bizonyos PTB domének nem foszforilált peptid szekvenciákhoz kötődnek, míg mások foszforiláltakhoz és nem foszforiláltakhoz egyaránt kötődhetnek (4).

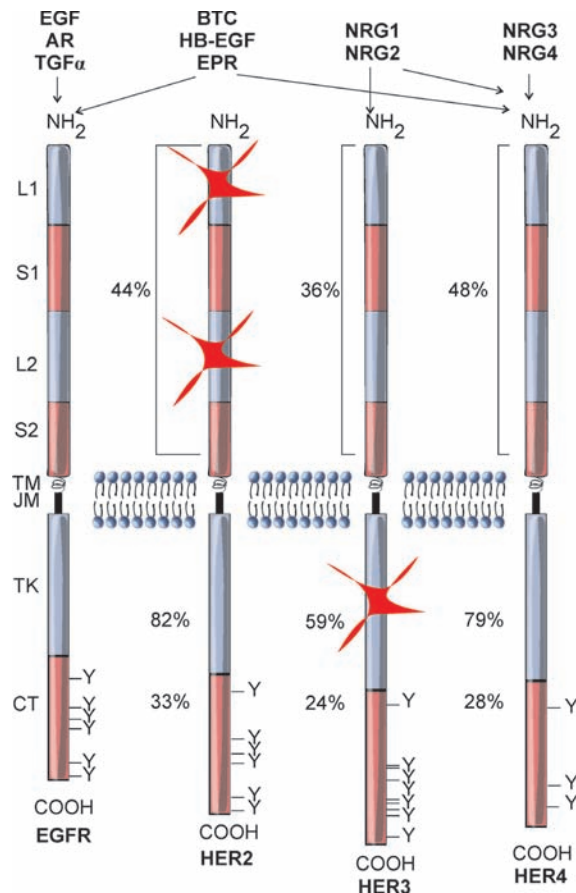
Az EGFR három általános mechanizmussal aktiválja a másodlagos jelátvivő molekulákat (4):

1. Aktiválás membrántranszlokációval. Ez történik például a PDK (foszfatidil-inozitol dependens kináz) az Akt (PKB = protein-kináz-B) esetében, amelyek az EGFR-aktiváció hatására kialakuló foszfolipidekhez kötődnek.
2. Aktiválás konformációváltoztatással. Az SH2 doménen keresztül létrejövő kapcsolódás vált ki ilyen hatást például az Src tirozin-kinázban vagy a foszfatidil-inozitol-3- (PI-3-) kináz p85 alegységében.
3. Aktiválás tirozinfoszforilálással. A PLC γ -nak (γ -foszfolipáz-C-nek) például az SH2 doménen keresztül kötődést követően foszforilálnia kell a teljes aktiválódáshoz.

Adaptorok és enzimek segítségével az EGFR aktiválja az alább részletezett jelátviteli kaszkádokat, amelyek a jel – megfelelő feldolgozást követően – a magba juttatják (2. ábra) (14).

A Ras/Raf/MEK/ERK jelút

A jelút elindításának kulcslépése a Grb2 adaptor EGFR-hez kötődése. Ez történhet direkt módon, az adaptor SH2 doménjén keresztül, vagy indirekt módon, az Shc adaptoron keresztül. Utóbbi esetben az Shc a PTB doménjével az EGFR-hez kapcsolódik és foszforilálódik. Az EGFR-hez kötődve, a Grb2 adaptor a Sos cserélő fehérjét a citoplazmából megköti, és így a membrán belső felszínén található Ras közelébe helyezi. A Sos mint Ras-GEF (guaninnukleotid-cserélő faktor) a Ras felszínéről diszso-



2. ábra

Az EGFR jelátviteli folyamatai (10, 15)

ciáltatja a GDP-t, melynek helyére a sejtben nagyobb koncentrációban jelen lévő GTP kötődik. A Sos a Ras kötődéséig öngátolt formában van, és a Ras-sal való kapcsolódás váltja ki a GEF-aktivitást, két lépcsőben. Először a Ras-GDP kötődik a katalitikus helytől távolabb lévő, allostérikus módosító helyhez, alacsony GEF-aktivitást okozva, ami Ras-GTP képződéséhez vezet. A Ras-GTP már nagyobb affinitással kötődik ugyanahhoz a helyhez, az aktív hely teljes kinyílását okozva, ami már nagy GEF-aktivitáshoz vezet. Ez a mechanizmus egy pozitív visszacsatolást jelent, amellyel a Ras-jel időtartama, erőssége és az output jellege szabályozódik (15).

Az emberi Ras-nak három izoformája van: a K-, az N- és a H-Ras. Az izoformák a különböző szövetekben eltérően expresszálódnak, és nagy szekvenciahomológiát mutatnak. A fő különbség a C-terminális, hipervariabilis régióban van, melyek olyan posztranszlációs módosulásokat tartalmaznak, amelyek szükségesek a membránhoz kötődéshez. Mindegyik izoforma farnezilálva van (izoprenilcsoport van hozzákötve). A H- és az N-Ras-hoz palmitoilcsoport is kötődik. A K-Ras4B nem tartalmaz ilyet, helyette egy polibázikus – lizinsort tartalmazó – régióval rendelkezik, amely a membrán lipidjeinek – negatív töltésű – fejsoportjaihoz kötődik. A K-Ras4B mindenhol jelen lévő, domináns splicing variáns, tulajdonképpen ezt értik K-Ras alatt (15, 16). GTP-t kötve a Ras aktiválja effektor molekuláit: a szerin/treonin kináz Raf-ot (MAPKKK = MAP-kináz-kináz-kináz), a PI3-kinázt és a Ral-GEF-et (12, 14, 17).

A Raf-nak három emlős izoformája ismert: az A-Raf, B-Raf és C-Raf (Raf-1). A Ras elsődleges célpontja a C-Raf, amely – szemben a B-Raf-fal, amelyet eleinte agspecifikus izoformának írtak le, és amit leginkább az idegszövet és a here expresszál, és az A-Raf-fal, melynek működése az urogenitális szövetekre jellemző – minden szövetben előfordul. Inaktív állapotban a Raf N-terminális régiója, a C-terminális kináz doménhez kötődve, gátolja azt. A 14-3-3 fehérje pedig mindkét régió foszforilációs helyeinek kapcsolódva fenntartja az öngátlást, és eltakarja a Ras kötőhelyet. A Ras-on keresztül membránhoz kerülés a 14-3-3 fehérje disszociációját okozza az N-terminális részről, elősegítve ezzel a kináz domén aktiváló helyeinek foszforilációját. A C-Raf foszforilációjának szabályozásában a B-Raf-nak, mint heterodimer partnernek is nagy a szerepe. A Raf aktiválásában a protein-foszfátázok (PP1 és PP2A) is részt vesznek az N-terminális, 14-3-3-at kötő gátlóhelyek defoszforilálásával. A Raf tehát egy nagy fehérjekomplex részeként aktiválódik. A komplex tagjaként – az említett fehérjéken kívül – hősokk- (HSP90, HSP70), scaffold- és modulátor fehérjék is részt vesznek a Raf szabályozásában. A Raf-aktivitást serkentő modulátor fehérje a CNK (KSR-hez = kinázszerű Ras szuppresszorhoz kapcsolódó enhancer) és a Sur-8 (Ras-8 szuppresszor), Raf-aktivitást csökkentő pedig az RKIP (Raf-kináz-inhibitor protein), az Erbin, a Sprouty és a SPRED (Sprouty-hoz kapcsolódó, EVH doménnel rendelkező fehérje) (16, 18, 19).

Az aktív Raf – az aktivációs hurkán lévő szerin aminosavat foszforilálva – a kettős specificitású MEK-et (MAPKK = MAP-kináz-kináz) aktiválja. A Raf a MEK

izoformák közül a MEK1-et és a MEK2-t aktiválja. Az aktív MEK pedig – az aktivációs hurkán lévő treonin és tirozin oldalláncokat foszforilálva – az ERK (extracelluláris jelre regulálódó kináz) MAP-kinázt (mitogén jelre aktivált kinázt) aktiválja. A MEK1 és MEK2 az ERK izoformák közül az ERK1-et és az ERK2-t foszforilálja. A MEK1/2 specifikus ERK1/2 felismerését az utóbbi molekula aktivációs hurkán, a treonin és tirozin között lévő glutamát, azaz a TEY tripeptid motívum biztosítja. A Raf-aktiváció nagy komplexitásával szemben, a MEK és az ERK teljes aktiválásához elég a kináz domén aktivációs helyeinek foszforilálása. A Raf-MEK-ERK szakaszra tehát a linearitás jellemző: a Raf és a MEK kinázok csak az említett szubsztrátokat foszforilálják, a beérkező jelek a Raf-on összegződnek, a kimenő jelek pedig az ERK-től lefelé ágazódnak szét (19-22).

Az ERK1/2-aktiváció – célpont fehérjeinek foszforilálásával – több sejtválasz kiváltásában és szabályozásában játszik fontos szerepet, úgymint a proliferáció, túlélés, differenciáció és sejt migráció. Az ERK1/2 szubsztrátjai lehetnek szerin/treonin kinázok és egyéb fehérjék a citoplazmában, valamint transzkripciós faktorok a sejt magban. Az ERK1/2 által szabályozott kinázok: a riboszomális S6-kinázok (RSK1-4), a mitogén- és stresszaktivált kinázok (MSK1-2) és a MAPK-val kölcsönható kinázok (MNK1-2). Az EGFR-aktiváció ERK1/2-n keresztül kiváltott sejtválasz jellegét különböző, egymással összefüggő tényezők eredője határozza meg:

- ▶ az ERK aktivitás időtartama és erőssége,
- ▶ az ERK molekula sejten belüli elhelyezkedése,
- ▶ más jelutak aktivitása (21, 22).

Az ERK inaktivációja az aktivációs hurkán treoninja és tirozinja közül az egyiknek vagy mindkettőnek a defoszforilációjával történik. A folyamatot végezhetik foszfoprotein-foszfátázok (PP2A), protein-tirozin-foszfátázok (PTP-SL) vagy kettős specificitású MAPK foszfátázok (MKP-k). Az ERK1/2 a jelútjának több tagjának gátló foszforilációjával végzi a jelút feedback szabályozását: foszforilálja SOS-t, a Raf-okat és a MEK-eket (21).

A PI3K/Akt jelút

A 3 PI3-kináz osztályból az RTK-k az Ia osztályúakat aktiválja, amelyek egy, 2 SH2 domént tartalmazó, szabályozó p85-ös és egy katalitikus p110-es alegységből állnak. Az EGFR általi PI3-kináz-aktiváció történhet úgy, hogy az utóbbi p85-ös alegysége az SH2-csoport segítségével az EGFR foszforilált tirozinjaihoz kötődik vagy úgy, hogy a Ras-hoz kötődés változtatja meg a p110-es alegység konformációját. Míg a HER3 6 foszfortirozinja is tudja kötni a p85-ös alegységet, addig az EGFR esetében 2, a HER4 esetében 1, a HER2 esetében pedig egyik sem; így az EGFR a HER3-mal képzett heterodimer formájában képes leghatékonyabban aktiválni a PI3-kinázt. A p110-es alegység p85-höz kötődése gátolja előbbi katalitikus aktivitását, a gátlás pedig a p85-ös foszforilált tirozinú peptidekhez való kötődését követően szűnik meg. Az aktív

PI3-kináz a foszfatidil-inozitol-4,5-biszfoszfátot alakítja foszfatidil-inozitol-3,4,5-triszfoszfáttá. A keletkező foszfolipidekhez, az azokat felismerő PH (plextrin homológ) doménjeiken keresztül, többek közt, a PDK1 és Akt szerin/treonin kinázok transzlokálódnak, aminek hatására előbbi foszforilálja az utóbbit. Az így aktiválódott Akt a fő kiváltója a jelútra jellemző antiapoptotikus és proliferatív hatásoknak (4, 12, 24, 25).

A jelút negatív szabályozói a PTEN (foszfatáz és tenzin homológ) és a SHIP (SH2-t tartalmazó inozitol-foszfatáz), a 2 foszfoinozitid-specifikus foszfatáz, melyek közül az előbbi a 3', utóbbi az 5' pozícióban defoszforilálja az inozitolgyűrűt (4).

A PLC γ jelút

Az EGFR aktivációt követően a PLC γ , az SH2 doménjén keresztül, kötődik a receptor foszfortirozinjaihoz, majd ezt követően az EGFR kináz aldóménje foszforilálja. Az így aktivált PLC γ a foszfatidil-inozitol-4,5-biszfoszfátot bontja 1,2-diacil-glicerollá (DAG) és inozitol-1,4,5-triszfoszfáttá (IP $_3$). Az IP $_3$ specifikus intracelluláris receptorain keresztül, a sejten belüli raktárakból, Ca $^{2+}$ -felszabadulást okoz. A Ca $^{2+}$, a kalmodulinhoz kötődve, számos enzimet, köztük protein-kinázokat aktivál. A DAG és a Ca $^{2+}$ együtt aktiválja a protein-kináz-C (PKC) család tagjait (4, 12, 20).

A STAT jelút

A 7 STAT (signal transducer and activator of transcription 1-4, 5a, 5b és 6) molekula közül a STAT1, 3, 5a és 5b vesz részt az EGFR jelátvitelben. A klasszikus, citokinreceptorokon történő aktivációtól eltérően, itt a STAT foszforilációhoz nem szükséges a JAK, és a STAT nem kötődik az EGFR C-terminális foszfortirozinjaihoz. Az EGFR direkt vagy indirekt módon – Src-kinázon keresztül – foszforilálja a STAT-molekulákat. Az inaktív formában a citoplazmában található transzkripciófaktor STAT-ok a foszforilációt követően homo- vagy heterodimerizálódnak és a magba kerülnek, ahol – percekben belül – korábban nem vagy csak alig átiródó, a sejtproliferációban részt vevő gének transzkripcióját idézik elő vagy fokozzák (4, 12, 20, 26).

Az EGFR tirozin-kináz aldóménjének mutációi

2004-ben derült fény arra, hogy az EGFR TKI kezelésre jól reagáló NSCLC-s betegek többségénél szekvenálással az EGFR mutációja kimutatható, míg a kezelésre nem reagáló betegeknél nem találtak ilyen mutációt (27-29). 20 vizsgálat összesítésével az adatok némileg módosultak: az EGFR TKI-ra reagáló NSCLC-k 77%-ban, míg a nem reagálók 7%-ban találták meg a TK aldómén mutációját. Az összefüggést reciprok módon vizsgálva pedig, 27 vizsgálat eredményeit összesítve, míg az EGFR TK-mutáns

NSCLC-k 75%-a reagált az EGFR TKI kezelésre, addig a vad típusú NSCLC-k válaszaránya 9% volt. A mutációk mintegy 5%-áról pedig kiderült, hogy EGFR-TKI rezisztenciát okoznak (30-32).

Az EGFR TKI aldómén mutációk a 18-22-es exonokat érinthetik, azonban a 18., 19. és a 21. exonra esik az összes mutáció 95%-a, a TKI-érzékenyítő mutációk pedig több mint 99%-a. A 3 exonon belül 3 hot spot különíthető el, amely lefedi a mutációk 94%-át: a 19-es exon delécióinak majd mindegyike a 747-750. pozíciójú LREA szakaszt érinti (az összes mutáció 48%-a). A 21. exon L858R és a 18. exon G719X (X=S/A/C) pontmutációja pedig az összes mutáció 41%-át, illetve 5%-át adja. A TKI-rezisztenciát okozó mutációk szinte mindegyike a 20. exonra esik. Az 20-as exon in frame inzerciói (az összes mutáció kb. 5%-a) a leggyakoribb elsődlegesen előforduló (az EGFR kezelés előtt kimutatható) rezisztenciát okozó mutációk. A másodlagosan megjelenő – az EGFR TKI rezisztenciák feléért felelőssé tehető – T790M pontmutáció szintén a 20-as exonra esik (30, 33).

A 3 hot spot mindegyike az ATP-kötődés kulcsfontosságú szereplője: A G719 a glicingazdag P-hurkon, az L858 – a DFG motívumhoz közel – az aktivációs hurkon, a 19-es exon LREA szakasza pedig az α C-hélixen található. Mutációik az oldalláncok áthelyeződését okozza, ami az ATP és a TKI kötődés stabilitását fokozza. A mutációk – gátlószert hiányában – az EGFR aktivációját és az aktiváció időtartamának emelkedését okozzák. Az aktivációs hurok esetében például, a 858-as vagy a 861-es pozícióban lévő apoláros leucinok – melyek a kinázaktivitáshoz szükséges K745-E762 kapcsolódást gátolják – poláros argininre (L858R), illetve glutaminre (L861Q) történő cseréje, az inaktív konformációt destabilizálja (27, 11).

Az EGFR TK mutációk onkogén hatásúak és a tüdőrák kialakulásának folyamatában igen korán jelentkeznek. A mutációk főleg az PI3K/Akt és a STAT jelutat aktiválják, míg a MEK/ERK jelutat alig befolyásolják. Míg gefitinib a vad típusú EGFR-t tartalmazó tüdő sejtvonalakban G1 sejtciklus-blokkot okozott, addig a 19. és a 21. exon mutációját tartalmazó sejtvonalakban apoptózist. Az EGFR TK mutáció megléte esetén a tumor mintegy függ az EGFR jelúttól (onkogénfüggő) – így érzékeny az EGFR TKI-kra, míg a kemoterápiával szemben rezisztenciát mutat (34, 35).

A különböző mutációk azonban eltérő mértékű TKI érzékenységet okoznak: a 19-es exon deléciót hordozó NSCLC-s betegek hosszabb túlélést mutatnak a gefitinib- és az erlotinib-kezelésre, mint az L858R mutációt hordozók, az L858R mutáns fehérjét expresszáló sejt pedig érzékenyebb a gefitinibre, mint a G719S mutáns EGFR-t expresszáló. Az EGFR mutáns betegek kezelésekor a túlélést tekintve, nem volt különbség a gefitinib és az erlotinib között (36, 37).

Az EGFR extracelluláris doménjének a mutációi

Az EGFRvIII mutáció az EGFR fehérje extracelluláris doménjében bekövetkező 801 bázispáros in-frame delé-

ció, mely a 2-7 exonokat érinti, 267 aminosav kiesését okozva. Ezáltal egy új, tumorspecifikus antigén jön létre, mely előfordul glioblastoma multiforme-ban, mell-, petefészek-, prostata-, és tüdőcarcinomákban is. Az EGFR extracelluláris doménja négy szubdoménre osztható: domén I és III, melyek szekvenciája 37%-ban azonos, ciszteinszegények, és itt található az EGF ligand kötést lehetővé tevő konformáció. A szubdomén II és IV diszulfidhidakat tartalmaz, glikolizációs részeket, ezek határozzák meg a molekula harmadlagos szerkezetét az EGFR-molekula extracelluláris doménjének (38). Ebben a mutáns variánsban a szubdomén I és a szubdomén II kétharmada nem található meg, a szubdomén III és IV intakt. Így létrejön egy olyan fehérje epitop, mely a vad típusú EGFR-ben nem található meg. A mutáns gén által kódolt fehérje ligandfüggetlenül, konstitutívan aktív tirozin-kináz doménnel rendelkezik, mely nagyban növeli az ilyen sejtek tumorgenitását, in vivo adatok alapján (39). Irodalmi adatok alapján a glioblastomák mintegy 40–50%-a expresszálja ezt a mutáns fehérjét, mely összefügg a klinikai tapasztalt gyorsabb tumornövekedéssel, proliferációval, invázióval és angiogenezissel (40, 41). A konstitu-

tívan aktív fehérje folyamatosan aktiválva tartja a foszfatidil-inozitol-3-kinázt (PI3K) és a JNK szignalizációt, mely kritikus befolyással van a sejt túlélésére, proliferációjára. A folyamatos PI3K szingál viszont dependenssé teszi a tumorsejteket a kinázgátlókkal szemben, így az EGFRvIII mutáció meglete érzékenyíthet kináz-inhibitor kezelésekre és egyben jó terápiás célpont lehet (42, 43). A PI3K szignalizáció mellett a fokozott Ras-GTP-aktivitás is szerepet játszhat ebben a folyamatban (44). Szekvenálási vizsgálatok alapján azonban egyetlen tumor többféle mutációt is tartalmazhat, viszont a mutációk nem következnek be az EGFR gén amplifikációja nélkül (46). A dimerizálódott EGFRvIII és a ligandstimulált EGFRwt között nincs különbség kinázaktivitásban, az autofoszforylációs értékek alapján, valószínűleg a mutáns receptor autodimerizálódik (46). Mindezek alapján ez a mutáns fehérje nemcsak a kinázgátlók terápiás lehetőségét veti fel, hanem kiváló antitest-, immun- és vakcinaterápia célpontnak tűnik, mert a benne található és célozható fehérje-epitop semmilyen egészséges sejt felszínén sem található meg.

Irodalom

1. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001; 411:355-65.
2. Schlessinger J. Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor. *Cell* 2002; 110:669-72.
3. Futreal PA, Kasprzyk A, Birney E, Mullikin JC, Wooster R, Stratton MR. Cancer and genomics. *Nature* 2001; 409:850-2.
4. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 2000;103:211-25.
5. Roskoski R Jr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319:1-11.
6. Bazley LA, Gullick WJ. The epidermal growth factor receptor family. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:S17-27.
7. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19:183-232.
8. Ciardiello F, Tortora G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:755-68.
9. Guy PM, Platko JV, Cantley LC, Cerione RA, Carraway KL 3rd. Insect cell-expressed p180erbB3 possesses an impaired tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:8132-6.
10. Holbro T, Hynes NE. ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004; 44:195-217.
11. Zhang X, Gureasko J, Shen K, Cole PA, Kuriyan J. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell* 2006; 125:1137-49.
12. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TP, Ward CW, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res* 2003; 284:31-53.
13. Pawson T, Nash P. Assembly of cell regulatory systems through protein interaction domains. *Science* 2003; 300:445-52.
14. Kopper L, Timár J. A sejtek működésének szabályozása. In: Kopper L, Timár J. Molekuláris onkológia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007; 1-90.
15. McKay MM, Morrison DK. Integrating signals from RTKs to ERK/MAPK. *Oncogene* 2007; 26:3113-21.
16. Rajalingam K, Schreck R, Rapp UR, Albert S. Ras oncogenes and their downstream targets. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773:1177-95.
17. Ádám V, Faragó A. Plazmamembrán-receptorok és jelátviteli mechanizmusaik. In: Ádám V. Orvosi biokémia. Medicina, Budapest, 2006; 449-494.
18. Leicht DT, Balan V, Kaplun A, Singh-Gupta V, Kaplun L, Dobson M, Tzivion G. Raf kinases: function, regulation and role in human cancer. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773:1196-212.
19. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev* 2001; 22:153-83.
20. Katz M, Amit I, Yarden Y. Regulation of MAPKs by growth factors and receptor tyrosine kinases. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773:1161-76.
21. Chambard JC, Lefloch R, Pouyssegur J, Lenormand P. ERK implication in cell cycle regulation. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773:1299-310.
22. Turjanski AG, Vaqué JP, Gutkind JS. MAP kinases and the control of nuclear events. *Oncogene* 2007; 26:3240-53.
23. Shaul YD, Seger R. The MEK/ERK cascade: from signaling specificity to diverse functions. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773:1213-26.
24. Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, White S, Timms J, Waterfield MD. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17:615-75.
25. Ono M, Kuwano M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) activation and response to gefitinib and other EGFR-targeting drugs. *Clin Cancer Res* 2006; 12:7242-51.
26. Levy DE, Darnell JE Jr. Stats: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3:651-62.
27. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350:2129-39
28. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304:1497-500.
29. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:13306-11.

30. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:169-81.
31. Irmer D, Funk JO, Blaukat A. EGFR kinase domain mutations - functional impact and relevance for lung cancer therapy. *Oncogene* 2007; 26:5693-701.
32. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:587-95.
33. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006; 118:257-62.
34. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004; 305:1163-7.
35. Tracy S, Mukohara T, Hansen M, Meyerson M, Johnson BE, Jänne PA. Gefitinib induces apoptosis in the EGFR^{L858R} non-small-cell lung cancer cell line H3255. *Cancer Res* 2004; 64:7241-4.
36. Riely GJ, Pao W, Pham D, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12:839-44.
37. Jiang J, Greulich H, Jänne PA, Sellers WR, Meyerson M, Griffin JD. Epidermal growth factor-independent transformation of Ba/F3 cells with cancer-derived epidermal growth factor receptor mutants induces gefitinib-sensitive cell cycle progression. *Cancer Res.* 2005; 65:8968-74.
38. Kuan C-T, Wikstrand CJ, Bigner DD. EGF mutant receptor vIII as a molecular target in cancer therapy *Endocr Relat Cancer.* 2001; 8:83-96.
39. Fukai J, Nishio K, Itakura T, Koizumi F. Antitumor activity of cetuximab against malignant glioma cells overexpressing EGFR deletion mutant variant III *Cancer Sci* 2008; 99:2062-9.
40. Nagane M, Coufal F, Lin H, Bogler O, Cavenee WK, Huang HJ. A common mutant epidermal growth factor receptor confers enhanced tumorigenicity on human glioblastoma cells by increasing proliferation and reducing apoptosis. *Cancer Res* 1996; 56:5079-86.
41. Learn CA, Hartzell TL, Wikstrand CJ, Archer GE, Rich JN, Friedman AH, et al. Resistance to tyrosine kinase inhibition by mutant epidermal growth factor receptor variant III contributes to the neoplastic phenotype of glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3216-24.
42. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ, et al. Molecular Determinants of the Response of Glioblastomas to EGFR Kinase Inhibitors *N Engl J Med* 2005; 353:2012-24.
43. Choe G, Horvath S, Cloughesy TF, Crosby K, Seligson D, Palotie A, et al. Analysis of the phosphatidylinositol 3'-kinase signaling pathway in glioblastoma patients in vivo. *Cancer Res* 2003; 63:2742-6.
44. Prigent SA, Nagane M, Lin H, Huvar I, Boss GR, Feramisco JR, et al. Enhanced tumorigenic behavior of glioblastoma cells expressing a truncated epidermal growth factor receptor is mediated through the Ras-Shc-Grb2 pathway. *J Biol Chem* 1996; 271:25639-45.
45. Frederick L, Wang XY, Eley G, James CD. Diversity and Frequency of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Human Glioblastomas *Cancer Res* 2000; 60:1383-7.
46. Fernandes H, Cohen S, Bishayee S. Glycosylation-induced conformational modification positively regulates receptor-receptor association: a study with an aberrant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII/DEGFR) expressed in cancer cells. *J Biol Chem* 2001; 276:5375-83.

A tüdőtumorkok célzott terápiája

Targeted therapy of lung cancers

Moldvay Judit

ÖSSZEFOGLALÁS A molekuláris biológiai vizsgálatok eredményeinek egyre növekvő klinikai jelentősége van a tüdőrák korai felismerésében, a metasztázis kialakulásának megállításában, a kemo- és radiorezisztencia megszüntetésében, valamint a génterápiában. A tüdőrák diagnosztizálásának és kezelésének új stratégiái szerte a világon a figyelem középpontjában vannak, mivel a betegség magas prevalenciája, morbiditása és mortalitása igazi kihívást jelent a klinikusoknak. A klasszikus szövettani vizsgálatok mellett igen nagy szükség van speciális immunhisztokémiai és molekuláris biológiai paraméterekre a primer bronchuscarcinoma jobb megismeréséhez. Az ép sejtek daganatosává válását eredményező genetikai károsodások meghatározása megteremtheti a lehetőségét a molekuláris célzott terápiának. A bronchus karcinogenezis celluláris és molekuláris mechanizmusainak jobb megértése elősegítheti olyan új tumormarkerek felfedezését és alkalmazását, amelyeknek nagyobb diagnosztikus, prognosztikus, prediktív és terápiás értéke lesz. A közlemény ismerteti a tüdőrákok molekuláris célzott terápiájának főbb irányvonalait, és rövid áttekintést nyújt a betegszelekció gazdasági, etikai vonatkozásairól.

KULCSSZAVAK tüdőrák, prognosztikai faktorok, prediktív faktorok, molekuláris célzott terápia, egyénre szabott kezelés

SUMMARY The results of molecular biological studies are of more and more clinical importance in the field of early detection, inhibition of metastasis development, reversal of chemo- and radioresistance, and gene therapy in lung cancer. Worldwide, new strategies in the diagnosis and treatment of lung cancer are in the spotlight, since the high prevalence, morbidity and mortality of this disease present challenges for clinicians. Beside classical histological typing and grading, special immunohistochemical and molecular biological parameters are highly needed to assist light microscopy investigations to better characterize primary bronchial cancer. The identification of genetic lesions that trigger a normal cell to become malignant gives the opportunity of targeting them as a means of therapy. Better understanding of molecular abnormalities and cellular mechanisms of bronchial carcinogenesis could lead to find and apply new tumor markers that may have more diagnostic, prognostic, predictive, and therapeutic implications. The article presents the main strategic approaches of molecular targeted therapy for lung cancer and gives a brief overview of financial and ethical aspects of patient selection.

KEY WORDS lung cancer, prognostic factors, predictive factors, molecular targeted therapy, tailored therapy

Semmelweis Egyetem,
Semmelweis Egyetem,
Pulmonológiai Klinika

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Moldvay Judit

1125 Budapest,

Diósárok 1/c

E-mail:

drmoldvay@hotmail.com

Rövidítések

EGFR *epidermal growth factor receptor*
VEGF *vascular endothelial growth factor*
TKI *tyrosine kinase inhibitor*
PDGF *platelet derived growth factor*
TGFβ *transforming growth factor β*
bFGF *basic fibroblast growth factor*
PDK1 *pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 1*
PTEN *phosphatase and tensin homolog*

PI3K *phosphatidyl-inositol 3-kinase*
mTOR *mammalian target of rapamycin*
MEK *mitogen-activated protein/ERK kinase*
ERK *extracellular signal-regulated protein kinase*
HDAC *histone deacetylase*
FISH *fluoreszcens in situ hibridizáció*
ERCC1 *excision repair cross-complementation group*
RRM1 *ribonucleotide reductase regulátor alegysége*
FLEX vizsgálat *First-line in Lung cancer with ErbituX vizsgálat*
AVAIL vizsgálat *AVAstin In Lung vizsgálat*

Bevezetés

A tüdőrák világviszonylatban és Magyarországon is a vezető daganatos halálok. A világon évente több mint 1,2 millió új tüdőrákos esetet regisztrálnak, és ez a betegség

felelős a daganatos halálozás kb. 20 %-áért, ami Magyarországon évente kb. 8000 tüdőrákos beteg halálát jelenti (1). A modern képző eljárások és egyéb diagnosztikus módszerek gyors fejlődése, továbbá a kombinált daganatellenes kezelések alkalmazása ellenére a betegség öt éves

túlélése napjainkban még mindig 15% alatt van. Eltekintve a tüdőrák igen korai stádiumában elvégzett radikális sebészi rezekciótól, a betegség kezelésében döntő szerepet játszik a multimodalitás, tehát a sebészi és/vagy a sugárterápiás, és/vagy a kemoterápiás módszerek összehangolt alkalmazása. A daganatok 80%-át kitevő nem kissejtes tüdőrákoknál kemoterápia esetén az elmúlt évekig csak a daganatok kb. 10–20%-ánál volt megfigyelhető terápiás válasz. Manapság az új citotoxikus szerek alkalmazásával ez az arány 30–40%-ra emelkedett, de a kezelés hatása továbbra is inkább csak az életminőség javulásában és a betegség kiújulásáig eltelt időtartam meghosszabbodásában mutatkozik meg.

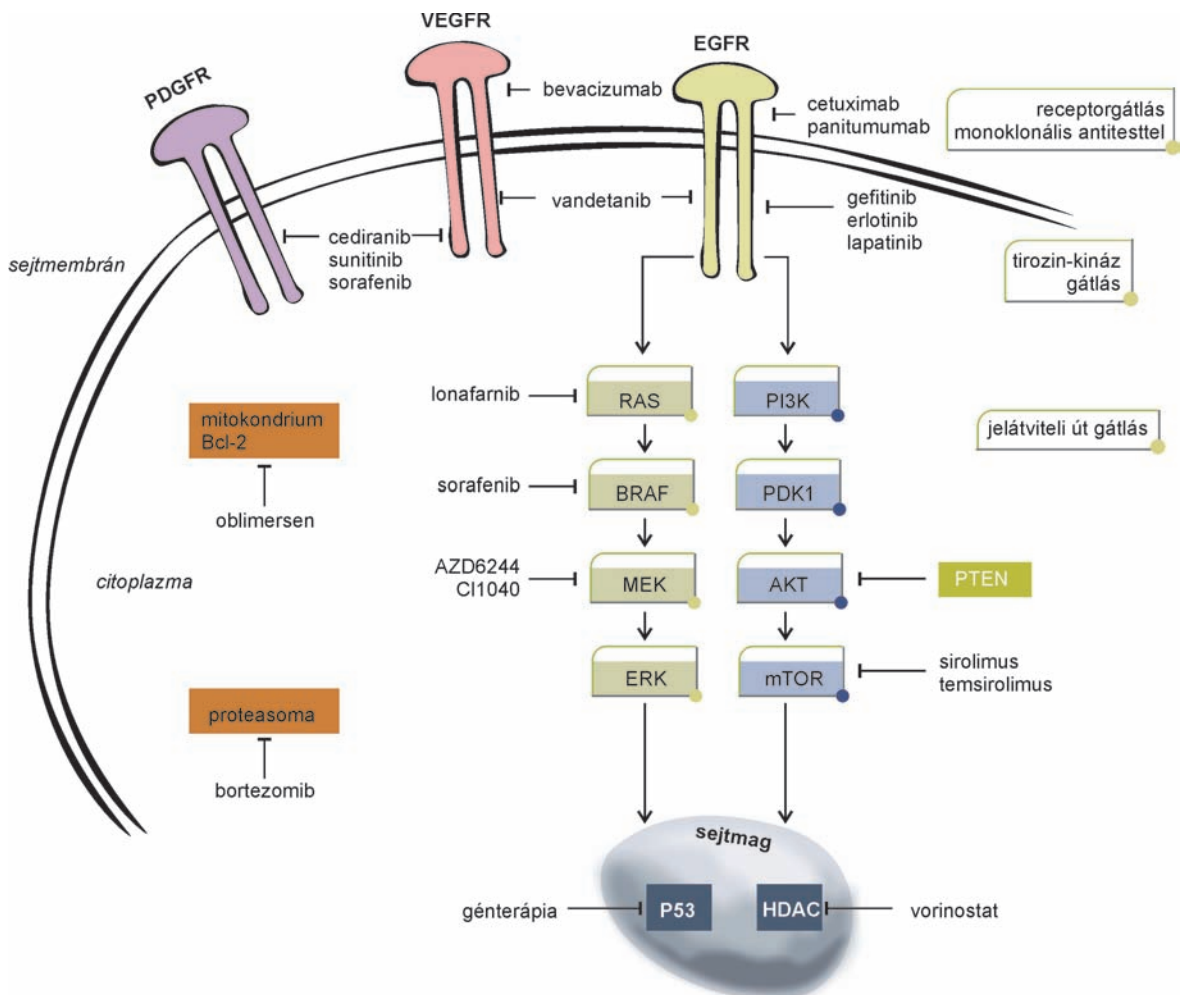
A közelmúltban került a figyelem középpontjába az a tény, hogy a bronchoszkópos vagy sebészi úton eltávolított és általában formalinban fixált és paraffinba ágyazott, archivált tumorszövetből olyan immunhisztokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatok végezhetők, amelyek prediktív értékkel bírnak egyes daganatellenes kezelésekre vonatkozóan. Ezek a vizsgálatok egyben megalapozták az egyénre szabott és molekuláris célzott terápiát (*tailored*

1. táblázat

A kissejtes és a nem kissejtes tüdőrák közötti főbb molekuláris biológiai eltérések

	KISSEJTES TÜDŐRÁK (%)	NEM KISSEJTES TÜDŐRÁK (%)
3p deléció	90	50-80
RB	90	15-30
P53 (mutáció)	80-90	40-60
P16 (promoter metiláció)	7	16
C-MYC	10-40	5-10
K-RAS	0	20-30
HER2/neu	?	25
Bcl-2 expresszió	75-95	20-30
Prokaspáz-8 csökkenés	80	?
Telomeráz (TRAP* assay)	100	80
EGFR expresszió	0	60-80

*TRAP: telomere replication amplification protocol



1. ábra

A tüdőrákok kezelésének főbb molekuláris célpontjai

and molecular targeted therapy), amelynek lényege, hogy a csak a daganatban előforduló genetikai és epigenetikai eltéréseket kihasználva, olyan tumorelles szerek alkalmazunk, amelyeknek gyakorlatilag csak daganatból hatása van, a beteg életminőségét rontó, érdemi mellékhatások nélkül (2). A legfontosabb molekuláris célpontok között szerepel az onkogén gátlás, a tumorszuppresszor génműködés helyreállítás, a növekedési faktorok gátlása, valamint a tumor érfejlődésének gátlása és érhalózatának pusztítása. A terápiás megközelítések közül leginkább az alábbiak jönnek szóba: antiszenz próbók alkalmazása, normális működésű vad típusú gén bevitel, enzimgátlás, monoklonális antitestek alkalmazása, illetve receptor-gátlás. A tüdőrákok molekuláris célzott terápiájában az EGFR- (*epidermal growth factor receptor*) gátlók és a VEGF (*vascular endothelial growth factor*) elleni monoklonális antitest alkalmazása már a mindennapi klinikai gyakorlat részét képezi. A tüdőrákok főbb molekuláris biológiai jellemzőit az 1. táblázat, kezelésének főbb molekuláris célpontjait az 1. ábra foglalja össze.

EGFR-gátlók a tüdőrák kezelésében

A malignus daganatok egyik fontos szabályozója az EGFR, amely részt vesz a sejtosztódás, az érésképzés, a daganatsejt-invázió és az áttétképzés fokozásában, valamint a programozott sejthalál csökkentésében. A nem kis-sejtes tüdőrákok jelentős részében (laphámrákok 80%-a, adenocarcinomák 60%-a, ezen belül a bronchioloalveolaris carcinomák 80%-a) fokozott az EGFR-expresszió, ami megteremti az alapját az anti-EGFR molekuláris célzott terápiának (3). Ennek manapság legintenzívebben tanulmányozott két fő megközelítési módja a monoklonális antitestek, valamint a receptor tirozin-kinázát gátló szerek alkalmazása. A cetuximab (C225, Erbitux[®] Merck) egy humán-egér monoklonális IgG1 antitest, amely a ligand kötődés blokkolása révén gátolja az EGFR funkcionális aktivációját. Az erlotinib (OSI-744, Tarceva[®] Roche) és a gefitinib (ZD1839, Iressa[®], AstraZeneca) per os alkalmazható anilinoquinazolin-származék kismolekulák, amelyek az adenozin-trifoszfáttal versengve gátolják az EGFR tirozin-kináz (EGFR-TKI, EGFR tirozin-kináz-inhibitor), ily módon megakadályozzák az EGFR autofoszforilációját és aktivációját.

Az EGFR-TKI-k szájon át szedhető, monoterápiaként is alkalmazható kismolekulák, amelyek átjutnak a vér-agy gáton, így eredményesen alkalmazhatók egyes tüdőrákok agyi metasztázisa kezelésére (4). A hagyományos kemoterápiás szerekkel ellentétben, nincs hematológiai mellékhatásuk, szedésük nem jár nefro- vagy neurotoxicitással, így idősebb korban vagy rosszabb performance status esetén is alkalmazhatók. Jellemző mellékhatások a hasmenés és az akneiform kiütés, mely utóbbi – az erlotinib alkalmazása esetén – korrelál a terápiás válasszal. 2004 óta számos rangos tudományos közlemény hívta fel a figyelmet arra, hogy az EGFR gén kináz doménjének bizonyos aktíváló mutációit hordozó nem kis-sejtes tüdőrákok egy része rendkívüli érzékenységet mutat az EGFR-t gátló gefitinibbel és erlotinibbel szemben (5, 6). A mutációk az ATP-kötő hely körül következtek be, részben mint kis deléciók

(19-es exonban, 746-753 kodonok körül) vagy aminosav-cserével járó mutációk (21-es exonban, L858R, L861Q, G719C), és azon túl, hogy fokozott kinázaktivitást hoznak létre, fokozzák a kinázgátlók kapcsolódását a receptorhoz. A tüdőrákok közül EGFR mutáció csak a nem kis-sejtes tüdőrákokban mutatható ki, gyakrabban a nemdohányzókbán, mint a dohányzókbán (50% versus 10%), az adenocarcinomákban (különösen a bronchioloalveolaris differenciációt mutatókban), mint más szöveti típusban (40% versus 3%), a távol-keleti betegekben, mint más etnikai csoportban (30% versus 8%) és a nőkben, mint a férfiakban (42% versus 14%) (7). A K-RAS mutáció analízisek azt mutatják, hogy a K-RAS mutáció pozitív tumorminták egyike sem hordoz EGFR mutációt. Ez az eredmény – főként, mivel a K-RAS mutáció a dohányosok bronchus-hámjában a karcinogenezisnek már a kezdeti lépéseinél kimutatható – a dohányosok és nemdohányzók tüdőrákjának kialakulásbeli különbözőségeire utalhat.

Az EGFR-TKI kezelés eredményességét előre vetítő szomatikus mutációk mellett leírtak már szerzett EGFR rezisztenciáért felelős mutációt (EGFR T790M) is. Hasonlóképpen EGFR-TKI rezisztenciával jár, így negatív prediktív értékű biomarker a MET protoonkogén amplifikáció (8). Az EGFR-TKI kezelések prediktív markereinek kutatása során a mutációanalízisek mellett tanulmányozták az EGFR génamplifikációt detektáló FISH (*fluoreszcens in situ hibridizáció*), illetve az EGFR protein expressziót kimutató immunhisztokémia értékét is. Míg aktíváló mutáció jelenléte esetén a terápiás válaszarány 30–94% között változik (deléció esetében gyakoribb), szemben a mutáció-negatív esetek 9–14%-ával, addig a FISH-pozitív daganatoknál ez az arány 20–36% között mozog szemben a FISH-negatív esetek 2,5–11%-ával. Az EGFR immunhisztokémia prediktív értéke az előzőekhez képest szerény; az immunpozitív esetekben a terápiás válaszarány 11–21% között változott, míg az immunhisztokémiaileg negatív tumoroknál csak 4–5% (9). Az EGFR immunhisztokémiai eredmények prediktív értékének megítélésakor ugyanakkor néhány szempontot feltétlenül figyelembe kell venni. A forgalomban lévő EGFR ellenes antitestek a receptor különböző doménjeit detektálják. Például a nemrégiben még az EGFR-gátló kezelések indikációjának felállításához használt – és az FDA által elfogadott – antitest az EGFR extracelluláris doménjét mutatja ki, nem pedig a receptor tirozin-kináz régióját. Továbbá az immunhisztokémiai reakciók jelentős része nem tisztázza az EGFR foszforilációs státusát, azaz a receptor aktiváltságát. Az immunreakciók rendszerint nem standardizáltak, főként ami a felhasznált tumormintát (citológia vagy szövettan, utóbbi fagyasztott vagy paraffinba ágyazott), illetve az antigénfeltárást illeti, és végül, de nem utolsónak az immunpozitivitás kritériumai (pontos lokalizáció, intenzitás, fokalitás) sem együesség (10).

Primer tüdő-adenocarcinomában szenvedő több mint 100 beteg hazai vizsgálata során az EGFR mutáció pozitív tumorminták egynegyede, illetve az EGFR génamplifikáció-pozitív tumorminták egyharmada immunhisztokémiaileg EGFR-negatívnak bizonyult (11). A mutáció-pozitív betegek közül azok (n=10), akik EGFR-TKI kezelésben (erlotinib vagy gefitinib) részesültek, valamennyien rea-

gáltak a kezelésre. A hazai kutatók ezek alapján a molekuláris biológiai vizsgálatokat tartották az eredményes EGFR-TKI kezelésre vonatkozóan a legalkalmasabb betegselekciónak a módszernek.

Ezt erősíti meg az a két vizsgálati eredmény is, amelyek szerint előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban az EGFR-TKI kezelés mutáns daganat esetében 30,5, illetve 20,4 hónap összegzett túlélést eredményezett, szemben a mutáció-negatív daganatoknál megfigyelt 6,6, illetve 6,9 hónappal (12, 13).

Másod- és harmadvonalban vizsgálva a gefitinib és az erlotinib hatékonyságát, a BR.21 vizsgálat szignifikáns túlélési előnyt regisztrált az erlotinib-kezelésben részesülteknek a placebo-csoporthoz képest (14). A medián túlélés 6,7 hónap volt az erlotinib-csoportban, míg 4,7 hónap a placebo-csoportban. Ezzel szemben a gefitinib hatékonyságát elemző ISEL vizsgálatban a medián túlélés 5,6 hónap volt a gefitinib-csoportban, míg a placebo-csoportban 5,1 hónap, így nem tudott szignifikáns túlélési előnyt mutatni a gefitinib-karon a placebo-t szedők csoportjához képest (15). Utóbbi vizsgálatban szignifikáns túlélési előny csupán a nemdohányzóknál és az ázsiaiaknál volt regisztrálható. A fenti eredmények alapján az erlotinib másod- és harmadvonalban törzskönyvezést nyert a nem kissejtes tüdőrák kezelésében, míg a gefitinib klinikai gyakorlatban való alkalmazhatósága csak az ázsiai országokban maradt meg.

Hazánkban az erlotinib esetében az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) 2006-2007-ben a daganat DAKO EGFR PharmDx kittel igazolt immunhisztokémiai pozitívításához kötötte a kezelés támogatását. 2007 őszén az OEP, miután az akkor érvényben lévő betegselekciónak a módszerek mellett alkalmazott erlotinib-kezelések – 100 beteg klinikai adatainak alapján – nem bizonyultak kellően eredményesnek, módosította a betegkiválasztás módszerét. Előbb néhány héten át a daganat EGFR mutáció pozitívításához kötötte a gyógyszer támogatását, majd 2007 novemberétől ehhez a K-Ras mutáció negatív esetek is csatlakozhattak. 2008 tavaszán a K-Ras mutáció negatívítás mellett az EGFR mutáció pozitívítás is elfogadott kritériummá vált, azonban kizárólag primer tüdő-adenocarcinómában szenvedők esetében.

A gefitinib és az erlotinib mellett egyéb ígéretes EGFR-TK-gátlók is vizsgálat alatt állnak, így például a lapatinib és a canertinib, amelyek az ERBB-receptor-család több tagjára is hatnak, valamint a ZD6474, amely az EGFR mellett a VEGF receptorát is gátolja (16).

Az EGFR-gátlás másik megközelítési módja a receptor ellen ható monoklonális antitest alkalmazása. A FLEX (*First-line in Lung cancer with ErbituX*) vizsgálat során a cetuximabot cisplatin-vinorelbinnal kombinálva a kemoterápiával kombinálták, és elsővonalbeli kezelésként alkalmazták előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban (17). A teljes túlélés szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a cetuximab-kezelésben is részesülők csoportjában, szemben a csak kemoterápiát kapó betegekkel. A közelmúltban számoltak be egy fázis II. tanulmányról, amelynek során 229, előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdőrákos betegnél alkalmazták paclitaxel-carboplatin citotoxikus terápiát egyidejűleg vagy azt követően kiegészített cetuximab-kezeléssel (18).

76 betegnél történt EGFR génamplifikációs vizsgálatok alapján megállapították, hogy a terápiás válasz FISH-pozitivitás esetén 45% volt szemben a FISH-negatív esetek 26%-ával. A FISH-pozitív betegek progressziómentes túlélésének medián értéke 6 hónap volt szemben a FISH-negatív betegek 3 hónapjával, míg a teljes túlélés 15 hónap versus 7 hónap volt a FISH-pozitív betegek javára. Összességében tehát a kemoterápiával kombinált cetuximab-kezelésben részesülők között a FISH-pozitív betegek túlélése bizonyult a legkedvezőbbnek, így a daganat EGFR-FISH státusának meghatározása prediktív értékkel bírhat.

HER2 ellenes kezelés tüdőrákban

Emlőrák esetében a P185^{HER2} immunpozitivitásnak fontos szerepe van a HER2 elleni monoklonális antitest, a trastuzumab (Herceptin® Roche) terápiás alkalmazhatóságának megítélésében. Tüdőrák vonatkozásában – bár nem kissejtes tüdőrákban folynak vizsgálatok a paclitaxellel kombinált trastuzumab-kezelés hatékonyságával kapcsolatban – ez a terápiás elgondolás még kezdeti fázisban van, és alkalmazását hátráltatja, hogy a hasonló arányú immunpozitivitás háttérben tüdőrákokban a génszintű eltérés gyakorisága messze elmarad az emlőrákokban megfigyelttől. 120 nem kissejtes tüdőrák szövetminta ERBB2/HER2 szekvenálásakor az esetek 4%-ában, az adenocarcinómák 10%-ában találtak mutációt a kinázdoménben. Az ERBB2 mutáció nem járt együtt K-RAS, N-RAS vagy B-RAF mutációval, melyek mindegyike szerepet játszhat a tüdőrák kialakulásában. ERBB2 amplifikáció csak ritkán találtak: 1/49 adenocarcinómában, 1/14 nagysejtes carcinómában. Fázis II. és III. vizsgálatokban a trastuzumab nem hatott a nem kissejtes tüdőrákos betegekben, ugyanakkor egy vizsgálatban rámutattak arra, hogy a nem kissejtes tüdőrákok trastuzumab-kezelésében észlelt kezdeti eredménytelenség pozitív fordulatot vett, amikor csak azon betegek részesültek trastuzumabbal kombinált citotoxikus kezelésben, akiknek tumorában ERBB2 génamplifikáció igazolódott (19).

Az érhálózatra ható szerek a tüdőrák kezelésében

A 3 mm átmérőnél nagyobb daganatnak új érhálózatra, neoangiogenezisre van szüksége az életben maradáshoz és a további növekedéshez. Az angiogenezist számos serkentő és gátló tényező szabályozza. Az egyik leghatékonyabb endothelsejt-specifikus mitogén a VEGF, melynek termelődését fokozza a PDGF (*platelet derived growth factor*), a TGFβ (*transforming growth factor β*), valamint a bFGF (*basic fibroblast growth factor*). Az utóbbiak önmagukban is angiogenezist indukálnak, mind a primer tumor, mind a metasztázis területén. A tumor vaszkularizációjának fokozódása, valamint a tumorsejtek által termelt angiogénikus faktorok növekvő mennyisége a vizsgálatok szerint tüdőrák esetében is rossz prognosztikai jel. A daganatos progresszió visszaszorítására szolgálnak az angiogenezisgátló vegyületek, mint pl. az anti-VEGF monoklonális an-

titest, a VEGF-receptorkináz-inhibitorok és más anti-angiogenikus gyógyszerek (angiostatin, interleukin 1, 2, retinolsav, 2-metoxiösztadiol).

A bevacizumab (Avastin® Genentech/Roche) specifikusan kötődik a VEGF-molekulához, ezáltal gátolja annak VEGF-receptorhoz történő kötődését. Az Eastern Cooperative Oncology Group ECOG 4599-es vizsgálata a nem planocelluláris, lokálisan kiterjedt és előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdőrákos betegeknél a bevacizumab elsővonalbeli hatékonyságát bizonyította paclitaxel + carboplatin kombinációval, a paclitaxel + carboplatin kombinációhoz képest (20). Ennek alapján a bevacizumab platina alapú kemoterápiához hozzáadva, inoperábilis előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére javasolt nem laphámsejtes daganatok esetén.

A bevacizumabbal végzett fázis III. AVAIL (AVastin In Lung) vizsgálat a bevacizumab hatékonyságát jelezte gemcitabin + cisplatin kombinációban. A medián progressziómentes túlélés a bevacizumab + kemoterápia karon 6,7 hónap volt, szemben a csak kemoterápia karon észlelt 6,1 hónappal (21).

Az anti-VEGF antitest mellett vizsgálják az olyan endothelialis gátlószereket, mint pl. a fumagillin szintetikus analógja a TNP-470 és a thalidomid. A thalidomid az 1960-as évek rettegett szedatívuma volt, ami terhesség alatt szedve súlyos vétagfejlődési zavarokat idézett elő az újszülöttekben. Manapság e gyógyszer az angiogenezist gátló hatása miatt került ismét a figyelem középpontjába. Jelenleg a gyógyszer standard citotoxikus készítményekkel való együttadásának klinikai vizsgálata folyik. A VEGF-receptorok közül a VEGF-R1,2 az angiogenezis, míg a VEGF-R3 a limfangiogenezis mediálásában játszik szerepet. Az AZD2171 (cediranib) egy per oralis tirozinkináz-inhibitor, amely a VEGF-R1,2,3 mellett gátolja a c-kit-et és a PDGF-R-t is.

A tüdőrákok érhálózatára ható és intenzív vizsgálatok tárgyát képező multitarget szerek közül a sorafenib a VEGF-R2,3, a PDGF-R β , a c-kit, valamint a RAF-kinázok gátlásán keresztül fejt ki hatását, míg a sunitinib a VEGF-R1,2,3 mellett a PDGF-R-re és a c-kit-re is hat. A ZD6474 (vandetanib) kombinált hatása a VEGF-R és az EGFR együttes blokkolása révén valósul meg.

A tumor angiogenezisének gátlása ígéretes célpontja a nem kissejtes tüdőrák molekuláris célzott terápiájának. Számos kérdés maradt azonban még megválaszolatlan, így például a betegszelekció módjának meghatározása és az antiangiogén szerek toxicitásának kivédése. Az angiogenezis gátlásán alapuló terápiás próbálkozások térhódítása ugyanakkor feltehetően a vaszkularizáció markereinek fontosságát és alkalmazásuk gyakoriságát is jelentősen meg fogja növelni.

Egyéb terápiás megközelítések

Nem kissejtes tüdőrákokban a RAS onkogén család tagjai közül 90%-ban a K-RAS gén mutációja jön létre, ami ezen daganatok kb. 25%-ban detektálható. Főként dohányosokban fordul elő, és jelenléte rossz prognosztikai faktornak tartható. A RAS jelátviteli út gátlásának intenzi-

ven tanulmányozott módja a farnezil-transzferáz-gátlók (pl. lonafarnib) alkalmazása. A RAS út gátlásának további célpontja a RAF-kináz gátlása, amely megvalósulhat a multitarget sorafenib alkalmazásával. A jelátviteli út további lépcsőjét jelentő MEK gátlását különböző molekulákkal (CI1041, AZD6244) fázis II. vizsgálatokban tanulmányozzák.

A növekedési faktorok receptorainak másik fő jelátviteli útja a PI3K-n keresztül vezet. Az út gátlása megvalósulhat a – tüdőrákokban gyakran hiányzó vagy csökkent működésű – PTEN révén, de ugyancsak gátló hatású a rapamycin (sirolimus) vagy annak analógja, a temsirolimus.

A tüdőrákokban gyakran károsodott P53 tumorszuppresszor gén működésének helyreállítása megkísérrelhető retrovírus vagy adenovírus-mediált vad típusú P53 gén transzfer segítségével, illetve liposzómába burkolt P53 bevitelével is.

A sejtciklusban, DNS-transzkripcióban, DNS-repairben és apoptózisban szerepet játszó fehérjék degradációja a proteasomákban történik. Tüdőrák sejtvonalakon a proteasoma gátló bortezomib citotoxikus aktivitásának bizonyult mind monoterápiában, mind pedig kemoterápiával kombináltan.

A daganatsejtekre jellemző az apoptózis elkerülése. Az antiapoptotikus hatású Bcl2 fehérje a kissejtes tüdőrákok 4/5-ében, míg a nem kissejtes tüdőrákok 1/4-ében túl működik. A Bcl2 gátlását célozza az antiszenz oligonukleotid oblimersen.

A tumorszuppresszor gének promotor régiójának hipermetilációja fontos epigenetikai mechanizmust jelenthet a daganatsejtek túléléséhez. A DNS-metilációt gátló 5-azacitidin ígéretesnek tűnik myelodysplasiában, azonban tüdőrákban nem pontosan ismert a hatása. A hisztondeacetiláz- (HDAC) gátlók fokozzák a tumorszuppresszor gének működését, ily módon antiproliferatív hatásúak. A HDAC-gátló vorinostat alkalmazásával jelenleg fázis II. vizsgálat van folyamatban.

Hagyományos kemoterápia – Modern betegszelekció

A tüdőrákok elsővonalbeli kezelési standardját mind a mai napig a platinabázisú citotoxikus kemoterápiás kombinációk jelentik. Biztató kutatási eredmények ellenére jelenleg még nem áll rendelkezésünkre olyan – a klinikai gyakorlatban rutinszerűen alkalmazható – módszer, melynek segítségével a várhatóan citotoxikum-érzékeny, illetve (meghatározott gyógyszerekre vonatkozóan) citotoxikum-rezisztens daganatok elkülöníthetőek lennének. Ennek hiányában sokszor még abban az esetben is kemoterápiás próbálkozás mellett döntünk (pl. előrehaladott stádiumú laphámrák fiatal betegnél), amikor az életminőséget jelentősen rontó mellékhatások mellett a citotoxikus kezelés eredményességének valószínűsége igen csekély. A közelmúltban egy floridai munkacsoport olyan két gént és enzimfehérjét (RRM1: a ribonucleotide reductase regulátor alegysége és az ERCC1: excision repair cross-complementation group 1) vizsgált, amelyek fontos szerepet játszanak a DNS-szintézisben, valamint az esetlegesen

keletkező DNS-hibák kijavításában (22). Az ERCC1 döntő szerepet játszik a platinaszármazékok indukálta DNS-adduktok kijavításában, míg az RRM1 a gemcitabin terápiás hatékonyságának egyik fő meghatározója. Mindkét esetben az enzim alacsony szintje, illetve expressziójának hiánya esetén várható a kemoterápiás szer eredményes alkalmazása. A kutatók I. stádiumú nem kissejtes tüdőrák miatt 1991–2001 között megoperált 187 beteg daganatszövet mintáit analizálták. A vizsgált esetek 30%-ában az említett két gén szimultán overexpresszióját észlelték, és ezeknél a betegeknek a betegségmentes túlélés több mint 10 év volt, szemben az alacsony expressziójú csoporttal, ahol valamivel kevesebb, mint 5 év volt. Ez utóbbi betegeknek az átlagos teljes túlélés 5 év volt. A kutatók azt a következtetést vonták le, hogy a túlműködést mutató csoportnál – a rendkívül jó túlélési mutatók miatt – nem szükséges kiegészítő kemoterápiát adni a műtét után. Kiemelték, hogy korábban ezeket a géneket és fehérjéket – technikai okok miatt – igen nehéz volt vizsgálni, azonban az általuk kidolgozott módszerrel objektív, megbízható és reprodukálható analízis végezhető. A klinikai gyakorlat számára igen nagy jelentősége van annak, hogy az RRM1 gén esetében az mRNS-szint és a gén által kódolt fehérje szintje között igen jó korrelációt észleltek. Ennek alapján akár elegendő lehet csak a fehérje kimutatása, ami immunhisztokémiai módszerrel végezhető, és lényegesen egyszerűbb és olcsóbb, mint az adott gén molekuláris biológiai vizsgálata. A kutatási eredmény másik érdekes aspektusa, hogy ezekről a génekről korábban már bebizonyították, hogy túlműködésük esetén a tüdőrákok kevésbé reagálnak a kemoterápiás kezelésekre. Ennek hátterében az áll, hogy a kemoterápia célja éppen a daganatsejtek DNS-ének a károsítása, tehát a DNS-repair enzimek túlműködése akadályozza a daganatölő hatás kialakulását. Fokozott génműködés esetén tehát egyrészt várható a daganat kevésbé agresszív viselkedése, ugyanakkor számolnunk kell a kemoterápia hatékonyságának csökkenésével is. Ezzel szemben az alacsony génműködésű daganatoknál fokozott agresszivitás várható, de ezek lesznek azok a betegek, akik majd a legjobban reagálnak a kemoterápiára. Ez a módszer tehát elősegítheti azon betegek kiválasztását, akik – korai stádiumban történt tüdőműtét után – nem szorulnak kiegészítő kemoterápiára, illetve azokat, akiknél a hagyományos kemoterápia valószínűleg nem lesz eredményes (23). Ebben az esetben egyéb daganatellenes kezelési módok (pl. EGFR-TKI kezelés) alkalmazását kell majd mérlegelni, és ehhez a molekuláris biológiai módszerek minden bizonnyal további nagy segítséget fognak majd nyújtani.

Betegszelekción a tüdőrák molekuláris célzott terápiájában

Manapság betegszelekción elsősorban az egyénre szabott kezelés kapcsán beszélnek, de azon tüdőrákos beteg kiválasztása, akiknél egy adott daganatellenes kezelés indikációját felállítják, már évtizedekkel ezelőtt is a mindennapi klinikai gyakorlat részét képezte. A kezelési kritériumok döntően a daganat szövettani típusát (kissejtes/nem kissejtes), valamint stádiumát (TNM) foglalták ma-

gukban, de egyes esetekben a beteg életkora és általános állapota is szerepet játszott a terápiás döntésben. Manapság ehhez a finomabb szövettani tipizálás mellett a nem (férfi/nő) és esetenként az etnikum (ázsiai/kaukázusi) is hozzátartozhat.

A tüdőrák molekuláris célzott terápiája során alkalmazható betegszelekción lehet pozitív és negatív. Pozitív betegszelekción során a molekuláris diagnosztika segítségével a kezelésre várhatóan legjobban reagáló betegeket tudjuk kiválasztani, míg negatív esetben azon betegek kerülnek kiválasztásra, akiknél az adott terápia várhatóan nem lesz eredményes. Az EGFR-TKI kezelések esetében a pozitív szelekciónra jó példa a daganatban az EGFR aktiváló mutáció detektálása, míg a K-Ras mutáció kimutatása a kezelésre nem reagálók csoportját határozza meg.

A tüdőrák molekuláris célzott terápiája során a betegszelekción nélkül alkalmazott kezelés rendkívül költséges. Ugyanakkor, amennyiben szelekción alkalmazunk, de az technikailag nem megfelelő, úgy vagy elmarad a terápiás válasz, vagy a betegtől elveszünk az esetleg eredményes kezelés lehetőségét. A nemzetközi kutatási eredmények minél korábbi hazai felhasználása rendkívül kívánatos, azonban nem szabad elfeledkezni arról, hogy – mint ahogy a tüdőrák EGFR-TKI kezelésénél is tapasztalható – jelentős etnikai különbségek lehetnek a daganatok genetikai mintázatában és ennek következtében a célzott terápia eredményességében. Igen fontos tehát, hogy megismerjük a hazai betegek daganatainak molekuláris mintázatát a nemzetközi eredmények adaptálhatóságának eldöntése érdekében, és ehhez csak országos méretű felmérések révén gyűjthető össze releváns klinikai információ.

A célzott terápia során alkalmazott betegszelekción gazdasági vonatkozásai

A XX. századig az orvos egyik legfőbb diagnosztikai eszköze a sztetoszkópja volt, a terápia alapját pedig döntően a gyógynövények szolgáltatták. Az elmúlt évtizedekben azonban az orvostudomány vívmányai és a társadalmi rendszerek fejlődése következtében az egészségügy egy tökéletes ipari komplexummá alakult, amelyet kibozgathatlan szálak fűznek a gyógyszeriparhoz és a költséges egészségügyi technikát előállító ipari cégekhez. Még a gyakoribb megbetegedések során alkalmazott diagnosztikus és terápiás beavatkozások is igen költségesek váltak, gondoljunk csak egy elhúzódó tüdőgyulladás miatt elvégzett mellkasi CT-vizsgálatra, bronchoszkópiára és széles spektrumú antibiotikus kezelésre. Az orvostudomány egyes területein ráadásul, így például az onkológiában, ki-magaslóan költségigényes vizsgálati és kezelési módszerek jelentek meg, elég csak a CT-, MR- és PET-vizsgálatra, továbbá a citotoxikus gyógyszerekre és a sugárterápiára gondolni. Fontos ugyanakkor azt is kihangsúlyozni, hogy az onkológiai ellátás során alkalmazott kezeléseket döntő többségénél csak a betegek egy töredékénél figyelhető meg kedvező terápiás válasz. Mivel tehát a kezelésre nem reagáló betegeknek alkalmazott terápia rendkívül költséges, ezért sürgető minden olyan vizsgálati módszer bevezetése, amely segítségével megjósolhatók a ke-

zelésre reagáló, illetve a kezelésre nem reagáló betegek. Kétségtelen, hogy a betegszelekciót elősegítő vizsgálatok – mint például bizonyos molekuláris biológiai analizisek – egy része költséges, ugyanakkor segítségével elkerülhető lehet a beteg és a „pénztárcát” is megterhelő fölösleges kezelések alkalmazása. Egy nem kissejtes tüdőrák másodikvonalbeli kezelésével kapcsolatos hazai költséghatékonysági elemzés szerint jelentős költségmegtakarítás érhető el a primer tumorszövet molekuláris biológiai vizsgálatának eredményére alapozott célzott terápia esetén (24). Egy adott célzott kezelésre vonatkozóan a nem reagáló tüdőrákos betegek molekuláris vizsgálatokkal történő előzetes kiszűrése országosan akár több száz millió forintos éves megtakarítást is eredményezhet.

A molekuláris célzott terápia készítményeit előállító és forgalmazó cégekkel való tárgyalások során valamennyi tárgyalópartnernek törekedni kell a konszenzus keresésére. Bár könnyen belátható, hogy a gyógyszercégek a minél nagyobb forgalom elérésében érdekeltek, nem lehetnek azonban közömbösek termékük terápiás hatékonysága iránt sem, hiszen a kutatások eredményeképpen maholnap újabb készítmények fognak megjelenni, és hosszú távon csak azok a szerek maradhatnak versenyben, amelyek – bár sokba kerülnek, de – a tüdőrákos betegek eredményes kezelése révén mégiscsak költséghatékonynak bizonyulnak.

A célzott terápia során alkalmazott betegszelekció etikai kérdései

A költségrobbanás miatt csak korlátozott mennyiségben rendelkezésre álló javak, mint például egyes daganatellenes kezelések, igazságos elosztásánál több szinten is felmerülnek etikai kérdések. A leggyakrabban idézett igazságossági elvek („*Mindenkinek egyenlően, Mindenkinek szükségletei szerint, Mindenkinek szorgalma szerint, Mindenkinek teljesítménye szerint, Mindenkinek érdemei szerint, Mindenkinek a piac törvényei szerint*”) döntő többsége az orvosi gyakorlatba direkt módon nem ültethető át, azonban fontos szerepet játszanak az általánosan nem elérhető orvosi eszközök és beavatkozások igazságos elosztási elveinek kidolgozásában.

A sorolás az egészségügyi ellátás olyan korlátozását jelenti, amelynek során a beteg – az erőforrások szűkössége miatt – nem kap meg minden olyan ellátást, amely számára orvosilag hasznos lenne. Első hallásra ez kegyetlenségnek tűnhet, azonban be kell látni, hogy ma már sehol a világon nem létezik olyan egészségügyi rendszer, amelyben a beteg minden olyan orvosi ellátást megkaphat, amelytől akárcsak minimális haszna is származhat. Az onkológiai ellátásban egyre inkább alkalmazásra kerülő – molekuláris biológiai módszerekkel történő – betegszelekció során határozott kritériumok alapján történik egy kezelés indikációjának felállítását, azonban nem szabad elfelejtenünk, hogy onkológiai ismereteink bővülésével a szelekciós kritériumok változhatnak, illetve újabb irányvonalat vehetnek fel. Fontos tehát, hogy a legújabb kutatási eredményeket felhasználva folyamatosan alakítva és rugalmasan alkalmazzuk a szelekciós módszereket annak ér-

dekében, hogy használatukkal minél pontosabban tudjuk kiválasztani az egyes betegek számára a legeredményesebb kezelési módszert.

Mára már a „*magas színvonalú, ingyenes, mindenki számára hozzáférhető egészségügyi ellátás*” mítosza szeretefoszlott, és helyét átvette a *cost-effectiveness* és *co-payment* világa. A betegágy mellett dolgozó vezető beosztású orvosok megismerkedhettek a tudathasadásnak azzal a formájával, amikor kezelőorvosként (négy szemközt a beteggel – utalva az orvos terápiás kötelességére) a legdrágább, legjobb, míg osztályvezető főorvosként – az egyenlő hozzáférés szempontját is figyelembe véve – a legköltséghatékonnyabb diagnosztikus eljárás vagy terápia mellett voksolnak. Kétségtelen, hogy az erőforrások szűkössége miatt az egészségügyben is rangsorolni kell, azonban ez nem történhet önkényesen és nem nélkülözhet orvosszakmai szempontokat (25). Ugyanakkor attól is óvakodni kell, hogy a szűkösség miatt az egyenlőség radikális felfogását kövessük, azaz: „*Ha nem kaphatja meg mindenki a kezelést, akkor inkább senkit se kezeljünk.*”

Az onkológiai betegellátásban a beteg tájékozott beleegyezése a kezelés megkezdésének alapfeltétele. A beteg tájékoztatni kell a kezelés hatásáról, mellékhatásáról, valamint – elutasítás esetén – az elmaradásából adódó következményekről. Manapság ehhez egyre gyakrabban társul a betegszelekciós módszerekről való tájékoztatás kötelezettsége is, ami nemegyszer komoly etikai dilemmát okozhat, például abban az esetben, ha egy drága gyógyszer ingyenesen csak a gyakrabban előforduló szövettani típusú daganat esetén alkalmazható.

A daganatszövet molekuláris biológiai vizsgálatán alapuló betegszelekció egy másik fontos etikai kérdést is felvet, nevezetesen, hogy kell-e/szabad-e a beteget ismételt (szemi)invaszív vizsgálatnak kitenni annak érdekében, hogy a kezelés indikálásához szükséges újabb sejt- vagy szövetmintához jussunk. Különösen gyakran felmerülhet majd ez a kérdés a perifériás tüdőárnycékok formájában megjelenő tüdőrákoknál, amelyek diagnosztizálása nemritkán transthoracalis tübiopszia során nyert néhány sejt fénymikroszkópos vizsgálatán alapul.

A tüdőtumorkok célzott terápiaja – A jövő útjai

A tüdőtumorkok célzott terápiaja mára már az onkológiai ellátás aktív szereplőjévé vált. Ez az új terápiás megközelítés új kérdéseket is felvet, gondoljunk csak a célzott terápiának a multimodális onkológiai ellátásban elfoglalt helyére. További átfogó vizsgálatok segítenek majd annak eldöntését, hogy monoterápiaként vagy kombinációk részeként lesznek-e a legeredményesebbek, illetve, hogy a szekvenciális onkológiai ellátásban a kemo- és vagy radioterápia előtt, vagy azt követően alkalmazzuk-e őket. A célzott terápia egy másik fejlesztési irányvonal az egyszerre több támadásponton ható kombinációk (multitarget therapy) létrehozása, amelyekkel a daganat életben maradását elősegítő jelátviteli utak több irányból is támadhatók (26). A jelenleg törzskönyvezés, illetve fejlesztés alatt álló ilyen készítmények döntően a növekedési

faktor receptor családok tagjait (EGFR, VEGF-R, PDGF-R) célozzák, de ígéretes kutatások folynak olyan per os alkalmazható szignál transzdukció inhibitorokkal kapcsolatban is, amelyek egyidejűleg gátolják a raf-kinázokat, a VEGF receptorokat, a PDGF receptort, valamint a c-kit-et (27). Az antiangiogén terápia mellett ígéretes megközelítés a daganatban már kifejlődött erek roncsolása is (28).

A célzott terápia eredményes alkalmazásához rendszerint szükséges a célpont tanulmányozása. A manapság vizsgált legtöbb prediktív marker korábban mint prognosztikai faktor szerepelt, gondoljunk csak az EGFR, K-Ras, Bcl2 vagy p53 vizsgálatokra (29). Feltételezhető, hogy a ma még csak prognosztikai jelentőségű markerekről is idővel kiderül, hogy prediktív értékkel is bírnak. A

molekuláris célzott terápia manapság is használt prediktív markerei mellett segíthetik megjósolni a hagyományos citotoxikus kemoterápia eredményességét is, elég csak a K-Ras mutáció és a cisplatin-rezisztencia közti összefüggésre gondolni (30). Számos kérdés vár ugyanakkor még megoldásra, így például a daganatok szerzett gyógyszer rezisztenciája, a nemritkán kiterjedt, heterogén tumorból származó kicsiny minta prediktív értéke, a daganatos áttétből származó tumorminta alkalmazhatósága, vagy akár az archivált citológiai minták molekuláris vizsgálatokra történő későbbi felhasználhatósága. A tüdőtumorkok célzott terápiaja a transzlációs kutatás egyik legizgalmasabb területe, és emellett a pulmonológia, az onkológia, a patológia és a molekuláris biológia gyümölcsöző együttműködésének meggyőzően szép példája.

Irodalom

1. A Pulmonológiai Intézmények 2007. évi epidemiológiai és működési adatai. Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, 2008.
2. Kopper L. Célzott gyógyszeres kezelés az onkológiában. *Orvosképzés* 2006;3:137-244.
3. Schwab R, Peták I, Pintér F, et al. Epidermális növekedési faktor receptor (EGFR): célpont a tüdő adenocarcinómájának kezelésében *Orv Hetil* 2005;146:2335-42.
4. Schwab R, Pintér F, Moldvay J, Pápay J, Strausz J, Kopper L, et al. Amplification and mutation of the epidermal growth factor receptor in metastatic lung cancer with remission from Gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7736-7738.
5. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39
6. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
7. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97, 339-46.
8. Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Sci USA* 2007;104(52):20932-7.
9. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(5):587-595.
10. Derecskei K, Moldvay J, Bogos K, Timár J. Protocol modification Influences the Result of EGF Receptor Immunodetection by EGFRpharmDXTM in Paraffin Embedded Cancer Tissues. *Pathol Oncol Res* 2006;12:243-6
11. Pinter F, Pápay J, Almasi A, Sapi Z, Szabo E, Kanya M, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) protein expression is often below the detection level of standard immunohistochemistry in lung adenocarcinomas harboring high gene copy number or activating mutations. *J Mol Diagn* 2008; 10(2):160-8.
12. Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact on epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23:2493-2501.
13. Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:6829-6837.
14. Brown ER, Shepherd FA. Erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2005;5(5):767-775.
15. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib (IRESSA) plus best supportive care in pretreated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet* 2005; 366:1527-1537.
16. Kopper L, Lapatinib: A Sword With Two Edges. *Patol Oncol Res* 2008; 14:1-8.
17. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, Ramlau R, Constenla M, Mennecier BC, et al. Randomised phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/ninorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008;19(2):362-9.
18. Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, Chansky K, Crowley J, Kelly K, et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:3351-3357.
19. Zinner RG, Kim J, Herbst RS. Non-small cell lung cancer clinical trials with trastuzumab: their foundation and preliminary results. *Lung Cancer* 2002; 37(1):17-27.
20. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
21. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Randomised, double blind, multicentre phase III study on bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *J Clin Oncol* 2007; 25(18s):7514.
22. Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:800-8.
23. Gazdar AF. Kommentár a „DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer” c. cikkhez. *N Engl J Med* 2007; 356:771-3.
24. Moldvay J. Az egyénre szabott molekulárisan célzott terápia és a kemoterápia költségei tüdőrák esetében. *Magyar Onkológia* 2007; 51(3):191-6.
25. Kovács J. Igazságosság az egészségügyben. In.: *A modern orvosi etika alapjai. Medicina, Budapest, 1997.*
26. Sun S, Schiller JH, Spinola M, Minna JD. New molecular targeted therapies for lung cancer. *J Clin Invest* 2007; 117:2740-2750.
27. Blumenschein G. Sorafenib in Lung Cancer: Clinical Developments and Future Directions. *J Thorac Oncol* 2008; 3(6)suppl2:124-217.
28. Döme B, Magyar M. A daganatos érhálózat mint terápiás célpont nem kissejtes tüdőrákban. *Magyar Onkológia* 2008; 52:247-259.
29. Moldvay J, Scheid P, Sesboué R, Wild P, Nabil K, Vignaud J-M, et al. Predictive survival markers in patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1125-34.
30. Azzoli CG, Park BJ, Pao W, Zakowski M, Kris MG. Molecularly tailored adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer: A time for excitement and equipose. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1):84-93.

A colorectalis daganatok célzott terápiája

Targeted therapy of colorectal cancers

Bodoky György

ÖSSZEFOGLALÁS A vastagbél-daganat a második leggyakoribb rosszindulatú megbetegedés hazánkban. A betegség korai felismerése jelenti a legjobb prognózist, azonban az esetek kétharmadában már nyirokcsomó-érintettség, illetve távoli áttét igazolható a diagnózis felállításakor. Évtizedekig az 5-fluorouracil jelentette az egyetlen gyógyszeres terápiát. Az elmúlt években azonban számos új készítménnyel bővült a kezelési lehetőség. Az irinotecan és az oxaliplatin mellett célzott monoklonális antitest kezelések is bevezetésre kerültek. A célzott terápiák egyik csoportja az angiogenezis (bevacizumab), míg másik csoportja a növekedési faktor receptor (cetuximab, panitumumab) gátlásával fejt ki hatását. A közlemény összefoglalja a vastagbél-daganat gyógyszeres kezelésének stratégiáját, indikációját, hatékonyságát és mellékhatásait.

KULCSSZAVAK vastagbél-daganat, növekedési faktor receptor gátlás, angiogenezisgátlás

SUMMARY Colorectal cancer (CRC) is the second most common malignancy in the Hungary. Prognosis is best when the disease is detected early; however, nearly two-thirds of newly diagnosed cases of CRC have lymph node involvement or metastatic disease. For years, 5-fluorouracil (FU)-based regimens represented the only viable treatment option for patients with metastatic CRC. However, in recent years several newer agents have been added to the treatment arsenal for this disease. These agents include oxaliplatin, irinotecan and newer monoclonal antibodies targeting the epidermal growth factor receptor (cetuximab and panitumumab) and VEGF (bevacizumab). This review aims to discuss current systemic and targeted therapies for metastatic colon cancer with a focus on strategy of patient management, indications, toxicity and efficacy.

KEY WORDS colorectal cancer, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor

Fővárosi Önkormányzat
Egyesített Szent István és
Szent László Kórház -
Rendelőintézet

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Bodoky György
1097 Budapest
Gyáli út 5-7.
E-mail:
bodokygy@hungarnet.hu

Bevezetés

A vastagbélrák az iparilag fejlett országokban, a férfi populációban a tüdő, a női populációban az emlőrák után a második leggyakoribb rosszindulatú daganatfélése. A betegség gyakorisága világszerte emelkedést mutat. A vastagbél-daganat a férfiakat és nőket azonos arányban érinti, míg a végbél-daganat esetében a férfi/nő arány 1:1,3 (1). A megbetegedések döntő többsége 50 éves kor felett jelentkezik, a medián kor 70 évnek tekinthető.

A vastagbél-daganat a világon a második legtöbb daganatos halálhoz vezető megbetegedés, évente 1 millió új eset kerül diagnosztizálásra, és a megbetegedés következtében több mint 500 ezer haláleset fordul elő. Kialakulásának hajlamosító tényezői között az előrehaladott kor, a családban korábban előfordult vastagbél-daganat, táplálkozási szokások, testsúly és fizikai aktivitás szerepelnek (2).

A prognózis és a kezelés elsősorban attól függ, hogy a betegség a felismeréskor milyen stádiumban van. Az I- II. stádiumban a betegek többségénél csak sebészi beavatkozással elérhető a gyógyulás, bár a II. stádiumba tartozók egy része adjuváns gyógyszeres kezelést is igényel (2). A

III. stádiumú vastagbél-daganat esetében a sebészi kezelést követően az adjuváns gyógyszeres kezelés, kötelező, míg a IV. stádiumban szisztémás kemoterápia alkalmazása szükséges. Az 5 éves túlélés jelentős mértékben függ a diagnózis során megállapított stádiumtól: I. stádium 93,2%, II. 82,5%, III. 59,5%, míg a IV. stádiumban 8,1%-nak tekinthető (3).

Előrehaladott vastagbélrák célzott kezelési eredményei

Napjainkban egyértelműen igazolt, hogy az 5FU-val kombinált irinotecan (FOLFIRI), illetve oxaliplatin (FOLFOX) tartalmú elsővonalbeli kezelések egyenértékűnek tekinthetők. Első-, illetve másodvonalbeli alkalmazásuk felcserélhető és a terápiás döntést befolyásoló tényező elsősorban az e készítmények által okozott mellékhatások mérlegelése. Az irinotecan-tartalmú kombináció mellékhatásaként gyakoribb a hasmenés és a hajhullás (4), míg az oxaliplatin-tartalmú kombinációknál a kumulatív jelentkező szenzoros neuropathia a leggyakoribb (5). Egyér-

telművé vált, hogy a gyógyszerek megválasztásának sorrendjénél fontosabb, hogy a betegek mindhárom standard kemoterápiában részesüljenek a kezelésük során (5FU, irinotecan, oxaliplatin), mely megállapításokat a FOCUS és a COIN vizsgálatok eredményei is megerősítettek (6) (1. táblázat).

1. táblázat

5-Fluorouracil, irinotecan és oxaliplatin adásában is részesülő betegek medián túlélése

	3 GYÓGYSZERT KAPOTT BETEGEK ARÁNYA (%)	MEDIÁN TÚLÉLÉS (HÓNAP)
Saltz 2000	5	14,8
Douillard 2000	16	17,4
De Gramont 2000	29	16,2
Goldberg 2004	24	15,0
Giacchetti 2000	60	19,4
Köhne 2005	62	20,1
Tournigand 2004	74	21,5
Falcone 2007	100	22,6

Angiogenesisgátló monoklonális antitestek

A molekuláris célterápiák megjelenése a vastagbélrák kezelésének új korszakát nyitotta meg. Ezek közül a készítmények közül az angiogenezist gátló antitestek csoportjába tartozó bevacizumab került először regisztrációra. A regisztrációs vizsgálat során 813 elsővonalban kezelt betegnél alkalmazott irinotecan/5FU/leucovorin/bevacizumab kombináció 71%-kal 6,2 hónapról 10,8 hónapra emelte a progressziómentes túlélést és 30%-kal 15,6 hónapról 20,3 hónapra a teljes túlélést (7). A NO16966 vizsgálat 1400 beteg bevonásával igazolta, hogy elsővonalban a capecitabin vagy FOLFOX kezelés mellett adott bevacizumab szignifikánsan 8 hónapról 9,4 hónapra emelte a progressziómentes túlélést. Az össztúlélés 19,9 hónapról 21,3 hónapra emelkedett, azonban a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Az E3200-as vizsgálatban irinotecan-kezelést követően másodvonalbeli FOLFOX/bevacizumab kombináció alkalmazása történt. A vizsgálatba bevont 579 beteg adatainak értékelése alapján a progressziómentes túlélés szignifikánsan 4,8 hónapról 7,2 hónapra nőtt, míg a másodvonalbeli kezelés megkezdésétől számított átlagos túlélés 10,8 hónapról 12,9 hónapra emelkedett (8). A BRiTE vizsgálat során 1445 beteg adatainak értékelésekor azt találták, hogy a bevacizumab-kezelést a másodvonalú kezelés mellett is fenntartva az átlag túlélés 19,9 hónapról 31,8 hónapra nőtt (9). A bevacizumab-kezelés tartós alkalmazásának indikációjához azonban az eredmények randomizált vizsgálatban történő megerősítése szükséges.

Növekedési faktor receptor gátlók

A molekuláris célterápiák másik csoportjában a növekedési faktor receptort gátló antitestek közül elsővonalas kombinált terápiaiban a cetuximab került először regisztrálásra vastagbélrákban. A BOND vizsgálatban III. vonalban alkalmazott cetuximab/irinotecan kombinációs kezelés szignifikáns javulást eredményezett (10). A BOND vizsgálat biztató eredményei után a III. fázisú CRYSTAL vizsgálatban 1217 beteg bevonásával EGFR expressziót mutató vastagbélrákok elsővonalbeli cetuximab/FOLFIRI vs. FOLFIRI kezelésben részesültek. A feldolgozott adatok a válaszadási arány 38,7 hónapról 46,9 hónapra, míg a progressziómentes idő 8 hónapról 8,9 hónapra történt emelkedését mutatták (11). A családást keltő eredmények hátterére az időközben e gyógyszercsoport hatékonyságának a K-RAS mutációval való összefüggése adott magyarázatot (12).

A vastagbél daganat ellátásában rutinszerűen alkalmazásra kerülő másik EGFR növekedési faktor receptort gátló antitest a csak humán fehérjéből előállított panitumumab. Regisztrációs vizsgálata során harmadik vonalban alkalmazva (920 beteg) szignifikáns progressziómentes túlélés javulást okozott (13). A növekedési faktor receptort gátló antitestekkel végzett klinikai vizsgálatok kapcsán a vastagbélrákos betegeknél a kezelés hatékonyságában különbség mutatkozott a K-RAS mutáns, illetve vad típusú betegek között. Több vizsgálat összehasonlító értékelése alapján egyértelmű igazolást nyert, hogy e gyógyszer típus csak a K-RAS vad típusát hordozó vastagbélrákok esetén bizonyul hatékonynak. Ezért napjainkban e gyógyszercsoport alkalmazására csak K-RAS mutáció analízise után, a K-RAS vad típusú daganatok esetén kerülhet sor (14).

Célzott terápiák kombinációja

A célzott terápiák kombinációban történő alkalmazásának tapasztalatai az eddigi klinikai vizsgálatok során elmentmondásos eredményeket mutattak. A PACCE vizsgálat során bevacizumab és panitumumab kezelés együttes alkalmazása történt FOLFOX vagy FOLFIRI kombinációval (15). A vizsgálat idő előtti felfüggesztése vált szükségessé a toxicitás fokozódása, valamint a progressziómentes túlélés romlása miatt.

A CAIRO2 vizsgálatban capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab és cetuximab együttes adása történt (16). Mivel ebben a vizsgálatban alacsonyabb dózisu kezelést alkalmaztak, a toxicitás nem emelkedett a kettős célzott terápia alkalmazása mellett.

Célzott terápiák mellékhatása

A molekuláris célterápiák rutin alkalmazásakor a klinikai onkológus néhány korábban nem ismert mellékhatással is szembesülhet. Az angiogenezist gátló bevacizumab adása során a leggyakrabban jelentkező mellékhatás a hypertonia (6%), mely megfelelő gyógyszeres kezelés mellett a terápia folytatását nem befolyásolja. A kezelés

2. táblázat

Előrehaladott vastagbélrák kezelési stratégiája

	KLINIKAI ÁLLAPOT	TERÁPIÁS CÉL	KEZELÉS
1. csoport	M1 máj +/- tüdő metasztázis Potenciálisan rezekábilis Jó általános állapot	Magas válaszadás a rezekabilitás reményében Általános állapot javítás Végleges gyógyulás	A leghatékonyabb kezelés a gyógyulás reményében
2. csoport	Multiplex metasztázis Daganat okozta tünetek Szervi elégtelenség Gyors progresszió	Magas válaszadás Általános állapot javítás	A beteg általános állapotához alkalmazott leghatékonyabb kezelés
3. csoport	Multiplex metasztázis Kísérő betegség Inoperábilis	Életminőség javítás Általános állapot megőrzése	Monoterápia Szekvenciális kezelés

során a fehérjeürítés monitorozása is szükséges lehet a proteinuria (1%) előfordulása miatt. Ugyancsak észlelték a thrombosisok gyakoriságának növekedését (3,8%), vérzést (2,5%), illetve előfordul bélperforáció (1,5%) (7). A sebgyógyulási elégtelenség miatt a tervezett sebészi beavatkozásokat megelőzően 6 héttel a kezelést fel kell függeszteni. Az EGFR-t gátló cetuximab és panitumumab esetén a leggyakoribb mellékhatás a bőrelváltozás, melynek mértéke a kezelés hatékonyságával is összefüggést mutat. A cetuximab esetében a klinikai vizsgálatok allergiás reakciókról (1%) is beszámolnak, ez a panitumumab esetén eddig ritkábban volt tapasztalható (11).

A célzott kezelés alkalmazásának kezelési stratégiája

Az előrehaladott vastagbélrák kezelésekor a betegségek stádium szerinti csoportosítását figyelembe véve, három alapvető célt tűzhetünk ki magunk elé. Az első csoportba a potenciálisan meggyógyítható betegek tartoznak, akik a gyógyszeres kezelést követően elvégzett műtéti beavatkozással tumormentessé tehetők a végleges gyógyulás

reményében. A második csoportba tartozó betegek palliatív kezelésben részesülnek, akiknél a kezelés célja a progressziómentes túlélés idejének növelése, a daganat növekedésének a gátlása, az életminőség javítása. Végül a harmadik csoportba tartozó betegek esetében az alkalmazott gyógyszeres kezelés célja a daganat növekedésének lassítása. A kezelés során alkalmazott gyógyszerek fajtájának és sorrendjének megválasztásában e három kezelési célnak kell megvalósulnia. Ennek megfelelően szükséges az előzőekben ismertetett kezelési lehetőségek közül a beteg igényeinek megfelelő individuális terápia megválasztása (2. táblázat).

Az első csoportba tartozó betegnél a leghatékonyabb gyógyszeres kezelés haladéktalan megkezdése ajánlott. Az elmondottak alapján FOLFOX vagy FOLFIRI adása és molekuláris célterápia kombinált alkalmazása szükséges. Különösen a másodlagos májjáttétek hatékony kezelése érdemel kiemelt figyelmet. E betegek terápiai tervének felállításánál a májsebéssel történő szoros együttműködés kötelezőnek tekintendő. Irodalmi adatok napjainkra igazolták, hogy a megfelelően megválasztott gyógyszeres kezelés hatására emelkedik az R0 rezekciók aránya, csökkenthető a hepatectomia kiterjedése, mérséklődik a mikro-

3. táblázat

3 gyógyszeres kombináció máj R0 rezekciót növelő eredménye

VIZSGÁLAT	KEZELÉS	VÁLASZADÁSI ARÁNY %	VÁLASZADÁS NÖVEKEDÉS	R0 REZEKCIÓS ARÁNY %
CRYSTAL	FOLFIRI + cetuximab	38 47	+8 %	1,5 4,3
OPUS	FOLFOX + cetuximab	36 46	+10,0%	2,4 4,7
AVF	IFL + bevacizumab	35 45	+10%	- -
NO 16966	FOLFOX + bevacizumab	36 48	+12%	6,1 8,4
GONO	FOLFIRI + Oxaliplatin	34 60	+26%	6 14
HORG	FOLFIRI + Oxaliplatin	33 43	+10%	4 10

metasztázisok kockázata, jobban megítélhető a gyógyszeres kezelésre adott válasz és esetleg mérsékelhető a feleslegesen elvégzett sebészi beavatkozások aránya. A FOLFOX és FOLFIRI terápia igazoltan javítja a rezekabilitást (17, 18). A molekuláris célterápiák (pl. bevacizumab, cetuximab) tovább javítják a válaszadási arányt, fokozva ezzel a sebészeti beavatkozás sikerességének esélyét (7, 19, 20) (3. táblázat). Tisztában kell lennünk a kezelés következtében a posztoperatív morbiditás növekedésének kockázatával (21). Ha azonban a gyógyszeres előkezelés időtartama nem túl hosszú és a sebészi beavatkozás időben történik, a beavatkozás kockázata nem növekszik jelentősen sem a kemoterápiát (21), sem a molekuláris célterápiát követően (22). Az EPOC vizsgálat eredményei alapján a rezekabilis májjáttétek sebészi kezelése is eredményesebb FOLFOX kezelést követően, a 3 éves progressziómentes túlélés szignifikánsan magasabb a gyógyszeresen előkezelte csoportban a csak sebészi kezelésben részesültekhez képest (21).

A második csoportba tartozó betegek esetén szintén a leghatékonyabb kombinált kezelés javasolt első vonalban, kombinált kemoterápia és molekuláris célterápia együttes alkalmazásával. Mivel ebben a csoportban a terápia hatékonysága mellett fontos szempont a progressziómentes

idő megnyújtása, illetve a jó életminőség fenntartása, gondolni kell a reindukció lehetőségének biztosítására is (23). A kezelési szünet vagy a fenntartó kezelésként beiktatott 5FU-monoterápia, esetleg – a klinikai vizsgálatok eredményeinek függvényében – molekuláris célterápia alkalmazásával, az egyvonalban alkalmazott terápia hossza megnyújtható, és a toxikusabb készítmények átmeneti szüneteltetésével az életminőség is javítható.

A harmadik csoportba tartozó betegeknél a szekvenciális kezelés biztosítja a betegek számára a legeredményesebb ellátást. A betegek általános állapotának figyelembe vétele mellett monoterápiával vagy kettős kombinációs kezeléssel alacsony toxicitás mellett hosszabb terápiás esélyt adhatunk. A FOCUS, a LIFE, valamint a CAIRO vizsgálat adatai szerint, ezeknél a betegeknél 5FU-monoterápia, majd az ezt követő kettős kombináció hatékonynak bizonyulhat. Emellett ebben a betegcsoportban is mérlegelendő a molekuláris célterápia alkalmazása (24, 25).

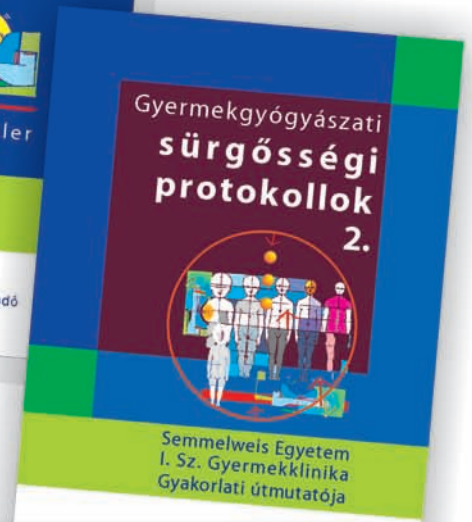
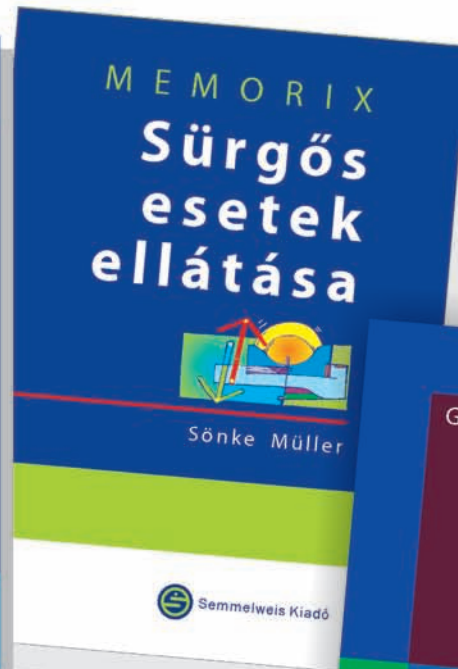
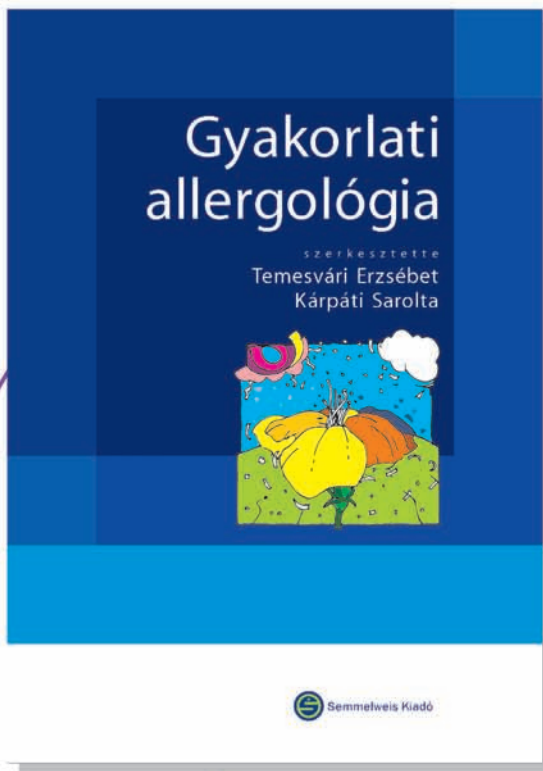
A vastagbél-daganatos betegek ellátása, a gyógyszeres kezelések lehetőségeinek bővülésével egyre több egyénre szabott terápiás lehetőséget kínál. Ezért a terápia megválasztásánál érdemes a kezelési stratégiát a fenti szempontok alapján mérlegelni és az egymást követő újabb terápiás vonalakat a beteg állapotának változásához illeszteni.

Irodalom

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004, 350:2343-2351.
3. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY: Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96: 1420-1425.
4. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000, 355:1041-1047.
5. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229-237.
6. Grothey A, Sargent D: Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005, 23:9441-9442.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004, 350:2335-2342.
8. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25:1539-1544.
9. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al: Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). 2008; 26:5326-5334.
10. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004, 351:337-345.
11. Van Cutsem E, Bodoky G, Kyung Roh J, et al: CRYSTAL, a randomized phase III trial of cetuximab plus FOLFIRI vs. FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2007; 5:Suppl 4, 2007 (abstract O3001)
12. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al: Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009 Feb 10; 27(5):663-71.
13. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1658-1664.
14. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 Apr 1; 26(10):1626-34.
15. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009 Feb 10; 27(5):672-80.
16. Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol*. 2008 Apr; 19(4):734-8.
17. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, et al: Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 42:2037-2045
18. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16:1311-1319.
19. Peeters M, Raoul J, Van Laethem J-L, et al: Cetuximab in combination with irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA)(FOLFIRI) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2005; 3:Suppl 2(abstract 664).

20. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al: Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243:1-7.
21. Nordlinger B, Sorbye H, Collette L, et al: Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25:18S (LBA5).
22. Berry SR, Van Cutsem E, Kretschmar A, et al: Preliminary efficacy of bevacizumab with first-line FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, and fluoropyrimidines for mCRC: First BEAT. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2008 (abstract 350).
23. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, et al: Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:3224-3229.
24. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al: Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:143-152.
25. Punt CJ, Koopman M, Douma J, et al: Sequential compared to combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (ACC): A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) phase III study. *J Clin Oncol* 2007, 25:18S (abstract 4012).
26. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000; 343:905-914.
27. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.
28. Goldberg RM, Sargent DJ, Morant RS, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:23-30.
29. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:136-147.
30. Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, et al: Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23:4856-4865.
31. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25:1670-1676.

Vásároljon a Semmelweis Kiadó honlapjáról!



POSZTER BOX
Digitális műhely

A Semmelweis Egyetem központjában!
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET, 1. emelet,
a büfével szemben
tel.: 459-1500/56218, 06 20 374-0160
e-mail: bralaj@net.sote.hu

LEGENDUS
Könyvesbolt

Budapest, Nagyvárad tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET Aula
Tel., Fax: 210-4408

EOK
Könyvesbolt

Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60000



www.semmelweiskiado.hu

internet könyvárúház
info@semmelweiskiado.hu

Az emlőtumorok célzott terápiája

Targeted therapy of breast cancer

Dank Magdolna

ÖSSZEFOGLALÁS A kemoterápia az emlőrák kezelésében a mai napig fontos szerepet tölt be, azonban csupán az új molekulárisan célzott kezelések tudtak lényegesen javítani az eddigi túlélési eredményeken. A humán epidermális növekedési faktor-2, HER2-ellenes célzott kezelések forradalmi változást hoztak az emlőrák kezelésében. A HER2-pozitív betegek kezelésében a terápiás döntés a pontos HER2-diagnosztikán, a beteg aktuális állapotán és a klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján születik meg. A trastuzumab egy humanizált HER2-ellenes monoklonális ellenanyag mára a HER2-pozitív emlőrák standard kezelésévé vált. A lapatinib, egy másik HER2-ellenes kezelés szerepe egyelőre korlátozott, de számos vizsgálat folyamatban van. A bevacizumab, mely angiogenezisgátló szer és számtalan daganattípusban hatékony, a HER2-negatív emlőrák kezelésében ugyancsak ígéretes eredményeket hozott. Ugyanakkor, míg a trastuzumab-kezelés szempontjából a HER2-pozitivitás egy jól ismert prediktív marker, a bevacizumab esetében egyelőre hasonló, a hatékonyságot előrejelző faktort nem ismerünk.

KULCSSZAVAK emlőrák, célzott kezelés, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab

SUMMARY Chemotherapy remains a crucial component of breast cancer treatment, yet only the new molecular-based targeted drugs could make a significant contribution in improving patients' survival. Targeted therapies against the human epidermal growth factor receptor-2 (HER2), have led to revolutionary strides in breast cancer treatment. Clinical therapeutic decisions in the treatment of patients with HER2 positive breast cancer are based on appropriate HER2 testing, the clinical situation and data coming from clinical trials. Trastuzumab, a humanized anti-HER2 monoclonal antibody has become a backbone therapy for patients with HER2 positive breast cancer. It has been shown to provide significant benefits in all stages of HER2 positive breast cancer. Lapatinib, another anti-HER2 agent plays a limited role for these patients but several clinical trials are underway. Bevacizumab as a new anti-angiogenic agent, which is effective in a wide range of cancers, also shows promising results in patients with HER2 negative breast cancer. However, while HER2 positivity as a well-known predictive factor for trastuzumab treatment, similar markers predict response to bevacizumab to date is still warranted.

KEY WORDS breast cancer, targeted therapy, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab

Semmelweis Egyetem
Radiológia és
Onkoterápiás Klinika

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Dank Magdolna
1082 Budapest
Üllői út 78/A
E-mail:
dank@radi.sote.hu

Rövidítések

ADCC antitest-dependens sejtes citotoxicitás
EGFR epidermális növekedési faktor receptor
HER2 humán epidermális növekedési faktor-2

IHC immunhisztokémia
LVEF bal kamrai ejekciós frakció
FISH fluoreszcens in situ hibridizáció
VEGF vaszkuláris növekedési faktor

Bevezetés

Az emlőrák a kiterjedtebb szűrés és a javuló kezelési lehetőségek ellenére még mindig jelentős népegészségügyi probléma. Magyarországon 2007-ben az újonnan felfedezett és a Nemzeti Rákregiszternek bejelentett emlőrák esetek száma 6990 volt, ezzel az emlőrák incidenciája a nők körében változatlanul a vezető helyen áll. A daganatos halálozásban pedig az emlőrák a harmadik helyen áll (1. táblázat).

A kezelés alapja a betegség összes stádiumában még mindig a citotoxikus kemoterápia, azonban alkalmazását

az ismert mellékhatások, a terápia nonspecificitása és a kialakuló gyógyszer-rezisztencia nagymértékben korlátozza. Az utóbbi évek kutatásai odavezettek, hogy azzal hogy jobban megismertük az emlőrák kialakulásában és progressziójában lényeges molekuláris folyamatokat és újabb gyógyszer-célpontokat azonosítottunk, kiköveztük a célzott terápiák bevezetéséhez szükséges utat. A kemoterápia sajnos nem nevezhető célzott kezelésnek, mivel esetükben számos célpontot nem lehet megfelelően indentifikálni. A molekulárisan célzott terápia – ezzel ellentétben – azt jelenti, hogy ismerjük azt a daganat növekedésben és progresszióban szerepet játszó sejt felszíni receptort vagy a

1. táblázat

A felfedezett és a Nemzeti Rákregiszternek bejelentett leggyakoribb új rosszindulatú daganatok száma 2001 és 2007 között, a két nemre együtt

LOKALIZÁCIÓ		ESETSZÁM						
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
1	Tüdő (C33-C34)	11620	11079	10571	10042	10161	10481	10431
2	Bőr egyéb (C44)	9555	9751	9593	9923	11036	11080	9840
3	Colorectalis (C18-C21)	8947	8712	8658	8841	9062	9022	8762
4	Emlő (C50)	7448	8551	8400	7744	7788	7585	6990
5	Ajak és szájüreg (C00-C14)	3894	3771	3628	3815	3890	3686	3539
6	Prostata (C61)	2839	3102	4396	4031	4027	3774	3016
7	Nyirok- és vérképző rendszer (C81-C95)	3466	3036	3148	3271	3354	3511	3381
8	Húgyhólyag (C67)	2387	2515	2679	2502	2716	2772	2631
9	Gyomor (C16)	2604	2446	2362	2511	2354	2356	2258
10	Vese (C64-C66 és C68)	2220	2209	2198	2246	2253	2223	2271
	Összesen	76321	76027	75801	75185	77438	77389	75117
	Összesen (C44 nélkül)	66766	66276	66208	65262	66402	66309	65277

daganat által termelt növekedési faktort, melyet gyógyszeresen célzottan gátolni tudunk, ezáltal a terápiás indexet lényegesen javíthatjuk. Az emlőrák kezelésében, ezen terápiás megközelítésnek köszönhetően, mára háromféle célzott terápia került a gyakorló onkológus kezébe. Ezek közül kettőt a HER2-overexpressziót mutató emlőrákok kezelésében alkalmazunk (trastuzumab, lapatinib), a harmadikat pedig a tumor érképződéséért felelős növekedési faktor (VEGF) elleni gátlásban (bevacizumab) (2. táblázat). Számos új célzott terápiás molekula még fejlesztés alatt van, melyek várhatóan a jövőben tovább finomíthatják az emlőrák kezelését.

A célzott terápiás szerek alkalmazása – ellentétben a kemoterápiával – az onkológustól teljesen más gondolkodásmódot követel meg. Ezen szerek általában csak az emlőtumorok egy-egy alcsoportjára hatnak, feltételezve, hogy esetükben a gyógyszer-célpont jelen van. Ennek egyik klasszikus példája a HER2-ellenes monoklonális antitest, trastuzumab (Herceptin®), melynek célpontja a daganatsejtek HER2-receptor overexpressziója. A normál emlőszövetben is jelen van a HER2-receptor, mely felelős a tejvezető utak kifejlődésében. Ugyanakkor bizonyos

emlőtumorokban a HER2-receptorok száma megsokszorozódik. Az emlőtumorok 25%-a tartozik ebbe a csoportba. Fontos szempont, hogy a trastuzumab célzott terápiaként csupán a HER2 sejtfelszíni receptor overexpressziót mutató és/vagy a daganatsejt genomjában megsokszorozódott HER2-gén kópiákkal rendelkező daganatok esetében hatásos. Ha a trastuzumabot egy HER2-re nem szelektált betegcsoportban alkalmaznánk, antitumor hatékonysága felhígulna. Ezen betegszelektációs szemlélet, különböző biológiai markerek keresése a jövőben a további célzott terápiás szerek kifejlesztésénél is vezérelvéként fog működni. Célzott terápiás szerek esetében a klinikai hatékonyságuk lemerésére – a citotoxikus kemoterápiás gyógyszerekénél megszokott – morfológiai kép változása (tumor zsugorodása) már nem biztos, hogy elégséges, mivel esetükben inkább kell citosztatikus hatásról beszélni, mint direkt sejtpusztulásról. Ezért a célzott terápiás szereket ritkán alkalmazzuk monoterápiában, a hatékonyság növelése szempontjából annál gyakrabban kemoterápiával kombinálva. Mára nyilvánvalóvá vált, hogy aktivitásuk a daganatfejlődés korai szakaszában erőteljesebb, mint az előrehaladott esetekben, ahol a tumor már gondoskodik újabb és újabb kikerülő utak kifejlesztéséről.

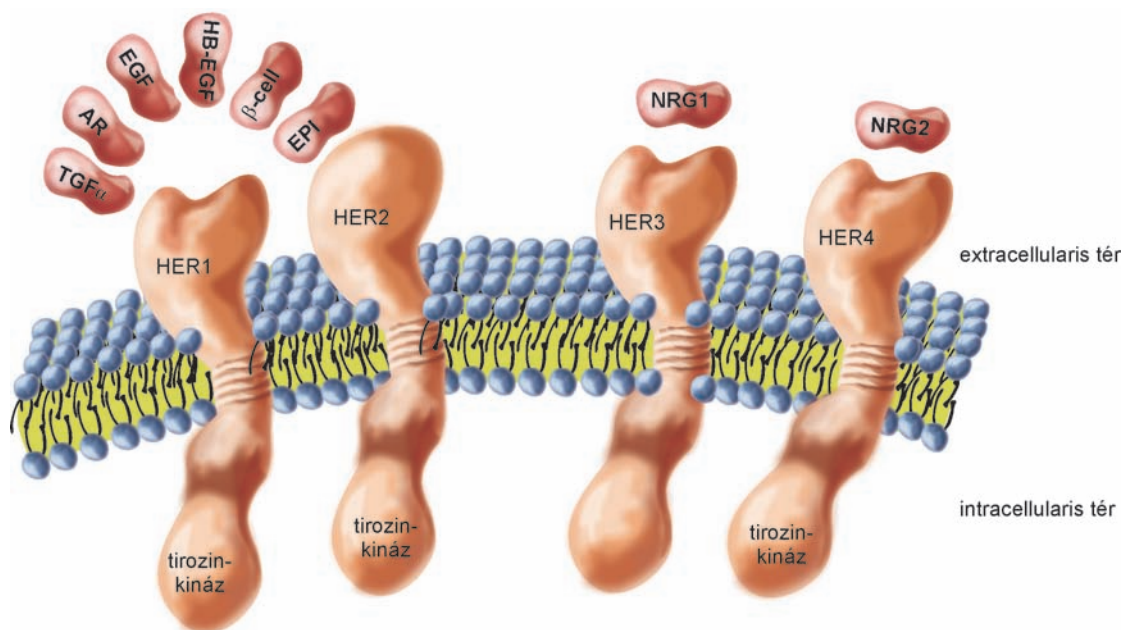
2. táblázat

Emlőrák kezelésében alkalmazható célzott terápiás szerek emlőrák indikációinak törzskönyvezési ideje

	FDA TÖRZSKÖNYVEZÉS IDEJE	EMA TÖRZSKÖNYVEZÉS IDEJE
HER2-ellenes célzott kezelés		
Trasztuzumab	1998	2000
Lapatinib	2007	2008
VEGF-elleni célzott kezelés		
Bevacizumab	2008	2007

HER2-receptor gátlók

Az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) család tagja sejtfelszíni tirozin-kináz-receptorok, melyek fontos szerepet töltenek be a daganatsejtek proliferációjának és túlélésének szabályozásában. A családnak jelenleg négy ismert tagja van: HER1, HER2, HER3 és a HER4 (1. ábra). Ezen receptoroknak van egy extracelluláris, egy transzmembrán- és egy tirozin-kináz-aktivitással rendelkező intracelluláris doménjük. A HER2-receptor kivételével az összes többi receptornak van természetes ligandja, mely a receptor aktivációjához szükséges. A HER-receptorok aktivációjához vagy önmagukkal vagy egyéb recep-

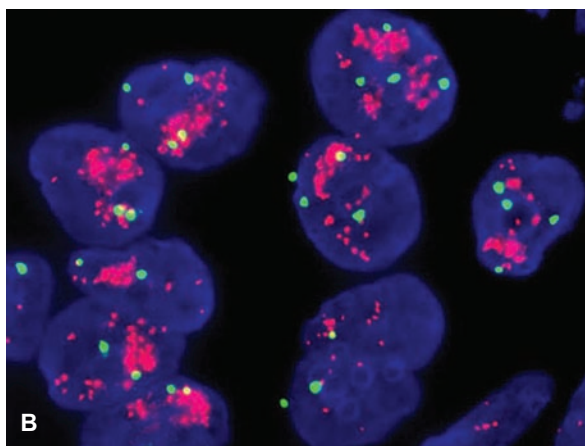
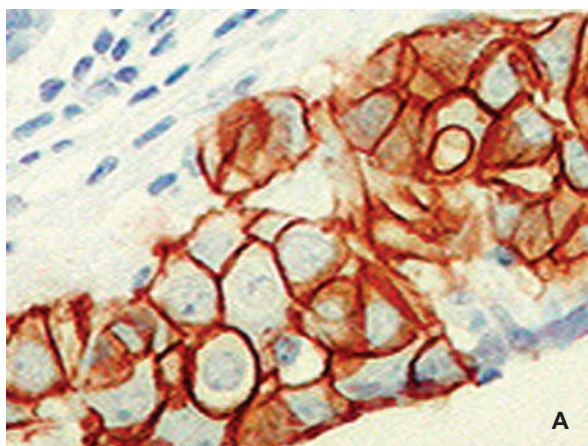


1. ábra

Az EGFR-receptor-család négy tagja. A HER-receptoroknak – a HER2 kivételével – természetes ligandjaik vannak, melyek a receptor extracelluláris doménjéhez kötődnek. TGF α : transzformáló növekedési faktor- α , AR: amphiregulin EGF: epidermális növekedési faktor; HB-EGF: heparin-binding epidermális növekedési faktor; β -CEL: béta-cellulin; EPI: epiregulin; NRG1: neuregulin-1; NRG2: neuregulin-2

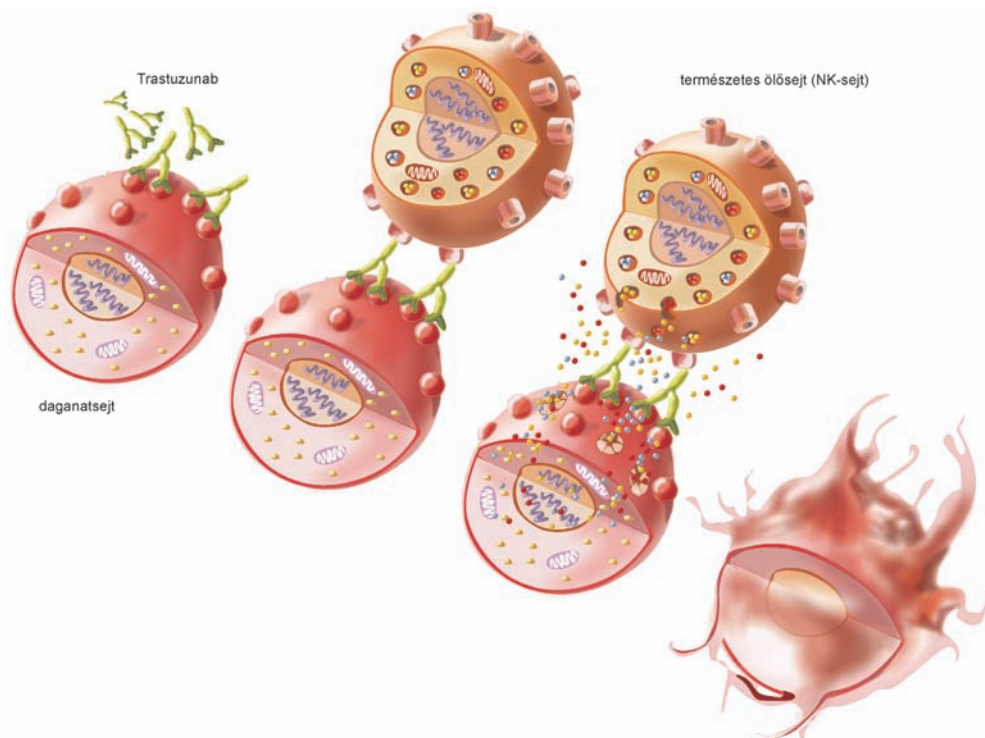
torokkal történő párokba állás (homo-, illetve heterodimerizáció) szükséges. Ezután az intracelluláris domén foszforiláció útján beindítja a transzdukciós szignalizációs kaskád, mely végső soron a sejt proliferációhoz és apoptózisgátláshoz vezet (1). A HER2-overexpressziót és/vagy HER2-gén amplifikációt mutató emlőtumороkat HER2-pozitív emlőráknak nevezzük. Ezen tumороk sokkal agresszívebbek, gyorsabban adnak visceralis áttéteket,

ezáltal a betegek prognóza rosszabb, mint a HER2-negatív társaiké. A trastuzumab (Herceptin[®]) bevezetése oly módon megváltoztatta a HER2-pozitív betegek életkilátásait, hogy mára a trastuzumabbal kezelt HER2-pozitív emlőrákos betegek tovább élnek, mint a kezelt HER2-negatív betegek. A HER2 kimutatása a gyakorlatban kétféle módszerrel lehetséges. A HER2-overexpresszió kimutatása immunhisztokémiával (IHC) vagy fluoreszcens



2. ábra

A HER2-pozitivitás diagnosztikája. A: IHC, overexpresszió (HER2-receptor), B: FISH, génamplifikáció (DNS)
A emlőtumor HER2-pozitivitásának igazolására a gyakorlatban kétféle módszert használunk. Az egyik módszer (IHC) a daganatsejtek felszínén felszaporodott HER2-receptorokat mutatja ki, a másik (FISH) pedig a daganatsejtek genomjában amplifikálódott HER2-gén kópiákat azonosítja.



3. ábra

A trastuzumab ADCC (antitest-dependens celluláris citotoxicitás) hatása. A trastuzumab hozzákötődik a daganatsejt HER2-receptorához, ezáltal az immunrendszer természetes ölü sejteji (NK: natural killer sejtek) felismerik a trastuzumabmal fedett daganatsejteket. A trastuzumab, mint ellenanyag, hidat képez a daganatsejt és az NK-sejt között. Azt a folyamatot, amikor egy ellenanyag (jelen esetben a trastuzumab) Fc doménje hozzákötődik az NK-sejt Fc-receptorához, antitestdependens celluláris citotoxicitásnak (ADCC) hívják, melynek eredménye a daganatsejt lízise.

in situ hibridizációval (FISH) történhet (2. ábra). Az előbbi módszer kevésbé pontos és szubjektív értékelésen alapul, de előnye, hogy olcsóbb.

A trastuzumab hatásmechanizmusa összetett. Egyrészt a HER2-receptor extracelluláris részéhez kötődve blokkolja a sejtproliferációt, a neoangiogenezist, másrészt a metalloproteázok hatását, mely az extracelluláris domén lehasításával elősegítené olyan trunkált HER2-receptor kialakulását, mely esetében a trastuzumab elveszteni kötődési helyét, így hatástalanná válna. Ennél a hatáznál talán még érdekesebb, hogy a trastuzumab képes aktiválni a szervezet saját immunrendszerét. A hatás úgy jön létre, hogy azzal, hogy a trastuzumab specifikusan hozzákötődik a HER2-receptorhoz, mintegy megjelöli a daganatsejteket a természetes ölüsejtek számára, melyek elpusztítják azokat. Ezt a mechanizmust antitest-dependens sejtes citotoxicitás (ADCC) hívjuk (3. ábra) (2). Ez a hatás, mint ahogyan az elnevezés is mutatja, a kemoterápiához hasonlóan, citotoxikus hatás. A trastuzumab elsőként HER2-pozitív metasztatikus emlőrákban került bevezetésre taxánnal kombinálva. Mielőtt az eredményekről beszél-nénk, érdemes leszögezni, hogy ezen betegek kezelésében a terápiás cél nem lehet a végleges gyógyulás elérése, hanem csak a túlélés maximalizálása és az életminőség fenntartása. HER2-pozitív metasztatikus betegekben a teljes túlélés idejét a trastuzumab hozzáadása 7–8,5 hónappal

meghosszabbította a kemoterápiához képest, ezáltal ezen betegek átlagos túlélése mára meghaladta a 2,5 évet (31,2 hónap), ami a korábbi években elképzelhetetlen volt (3). Hormon-pozitív metasztatikus emlőrákban lehetőség van aromatázgátló szer és trastuzumab kombinálására is, ha a beteg kemoterápiára alkalmatlan vagy visszautasítja a kezelést (4). A trastuzumab-kezelést legalább a betegség progressziójáig kell folytatni metasztatikus esetekben, de egyre több adat szól amellett, hogy ezt követően is érdemes adni. Ma leginkább úgy képzeljük el a folyamatot, hogy a HER2-overexpresszió a betegség teljes hosszában jelen van. HER2-pozitív korai emlőrák esetében ma az elfogadott terápia az egyéves vagy ezen perióduson belül történő relapszusig folytatott trastuzumab-kezelés a műtétet, és amennyiben volt, a radioterápiát követően, az adjuváns kemoterápia után vagy vele egy időben elkezdve. Az egyéves trastuzumab-kezelés beépítése az eddigi terápiás modalitások közé, felére csökkentette a HER2-pozitív korai emlőrákos betegek halálozásának és a betegség kiújulásának kockázatát (5). Az összes kezelési irányelv szerint minden HER2-pozitív korai emlőrákos betegnek ajánlott a trastuzumab kezelést elkezdeni, ha a tumor átmérője – az axilláris nyirokcsomó áttét nélküli esetek kivételével – 1 cm feletti (6). Hormon-pozitív esetekben az endokrin terápia a trastuzumab kezelés mellett folytathatjuk (3. táblázat). A metasztatikus betegekben végzett vizsgálatokból

3. táblázat

Az endokrin válasz-készség és a HER-2 státusz együttes ismerete az alábbi táblázat alapján megszabja a választandó kezelést korai emlőrák gyógyszeres kezelésében

	KIFEJEZETT ENDOKRIN VÁLASZ	INKOMPLETT ENDOKRIN VÁLASZ	NINCS ENDOKRIN VÁLASZ
HER2-negatív	ET (KT hozzáadása a rizikótól függ)	ET (KT hozzáadása a rizikótól függ)	KT
HER2-pozitív	Herceptin + KT + ET ¹	Herceptin + KT + ET ¹	Herceptin + KT ¹

KT: kemoterápia, ET: endokrin terápia

¹ A Herceptin nem a standard terápia része azoknál a betegnél, akiknél a primer tumor kisebb, mint 1 cm és nincs axilláris nyirokcsomó érintettségük. Ez különösen igaz a kifejezett endokrin válasz-készséget mutató betegekre és talán érvényes az inkomplett endokrin válasz-készségűek esetére is.

váratlanul tudtuk meg, hogy a trastuzumab kombinálása antraciklin alapú kemoterápiával a cardialis mellékhatások számát megnöveli, ezért a további tanulmányok tervezésekor a két gyógyszer együttadását kerülték. A nemvárt mellékhatás háttere, hogy az antraciklin okozta oxidatív stressz elindít egy neuregulin-HER4 védekező rendszeren keresztüli upregulációt, mely csökkenti a myocyták károsodását. A trastuzumab a HER2-receptorhoz kötődve gátolja a HER2-HER4 receptor heterodimerizációja során aktiválódott receptor-párost, így mintegy molekulárisan módosítja, blokkolja a folyamatot. A végeredmény egy cardialis diszfunkció, mely a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkenésében nyilvánul meg. Az antraciklin okozta cardialis mellékhatásoktól eltérően a trastuzumab csupán többnyire reverzibilis károsodást okoz a szívizomban (7). A nagy adjuváns vizsgálatok adatait feldolgozva a trastuzumabbal kezelt korai emlőrákos betegek 3%-ában alakult ki jelentős LVEF-csökkenés a kezelés során és csupán betegek 4,3%-ánál szakították meg a kezelést cardialis diszfunkció miatt (8). A megfelelő betegszelekció és a folyamatos cardialis monitorozás nagyban csökkenti a trastuzumab-kezelés mellett esetlegesen előforduló cardialis mellékhatások számát. A trastuzumabot hetenként vagy három hetenként infúzióban adjuk. Összességében a trastuzumab-kezelésről elmondható, hogy klinikai haszna messze meghaladja a kezelés kockázatát, és korai emlőrákban alkalmazva végleges gyógyulást eredményezhet.

A HER2-elleni másik célzott kezelés a kis molekulatömegű tirozin-kináz, lapatinib (Tyverb®). A lapatinib egy

duál HER1/HER2-gátló, mégis úgy tűnik, hogy hatása elsősorban a HER2-gátlásnak köszönhető. A lapatinib olyan HER2-pozitív metasztatikus betegeknél hatékony, akik korábban antraciklin, taxán és metasztatikus alkalmazásban adott trastuzumab-kezelés után/mellett progrediáltak (9). A lapatinib-kezelést kapecitabinnal kombinálva kell alkalmaznia. Mindkét szer orálisan adagolható, mely a beteg számára kedvező lehet. Mellékhatásprofilja eltér a trastuzumabtól, a leggyakoribb mellékhatása a hasmenés és a bőrkiütés. Ugyanakkor az LVEF monitorozása a kezelés megkezdése előtt és ezt követően – a trastuzumabhoz hasonlóan – úgyszintén ajánlott. A hepatopathia előfordulása viszonylag ritka, de alkalmazása esetén a májfunkciók ellenőrzése szükséges. A CYP3A4 enzimrendszeren bomlik le, ezért számos gyógyszer-interakció léphet fel, melyre érdemes odafigyelni. A lapatinib kis molekulatömegének köszönhetően átjut a vér-agy gáton, ezért a jövőben az agyi metasztázisok kezelésében fontos szerepet kaphat. A lapatinib adjuváns alkalmazásban monoterápiában vagy trastuzumabbal kombinálva vagy trastuzumabbal szekvenciálisan adva jelenleg vizsgálat részét képezi.

További kis molekulatömegű HER2-ellenes célzott terápiai szerek vannak jelenleg kifejlesztés alatt. A HER2-receptorok gátlásának érdekes módja egy másik HER2-ellenes monoklonális ellenanyag (pertuzumab) tanulmányozása, mely a HER2 dimerizációt gátolja és így blokkolja a sejtproliferációt. A trastuzumabhoz hasonlóan ugyancsak a HER2-receptorhoz kötődik, csak a receptor másik epitopját célozza meg.



4. ábra

VEGF-gátló bevacizumab kezelés hármass hatás. A VEGF-gátló bevacizumab-kezelés több ponton hat a daganatos érrendszerre. A meglévő daganatos érrendszer regressziója és a fennmaradó daganatos erek normalizálása korai hatás, míg az érújdonképződés gátlása inkább tartós hatásnak tulajdonítható. Ezek a hatások egyszerre vannak jelen a kezelés során és ezek összességük jelenik meg a klinikai eredményekben [Roche (Magyarország) Kft. szíves engedélyével]

Angiogenezisgátlók

Az emlőrák növekedése során elér egy olyan kritikus tömeget, amikor a sejtek táplálása az eddigi diffúzió útján már nem oldható meg. A daganatsejtek a hypoxia és más faktorok hatására egy úgynevezett vaszkuláris növekedési faktort (VEGF) termelnek, mely a daganat környezetében lévő ereket arra készíteti, hogy új vérerek képződésével az oxigén- és tápanyag-utánpótlással a daganat növekedését és az áttét képződést elősegítsék. Amikor a daganat áttér az érederetű táplálásra, angiogén átkapcsolásnak nevezük. A folyamat legfontosabb molekuláris mozzgóeleme a VEGF, melynek termelődése a daganat teljes élethosszában megmarad, szerepe azonban a daganat progresszió során relatíve csökken más proangiogén faktorok egyidejű képződése miatt. Ha a VEGF-molekulát gyógyszeresen célzottan semlegesítjük, megszűnik az új vérerek képződése, mely a daganat sorvadásához vezet. Az emlőrák kezelésében jelenleg egyetlen angiogenezisgátló szer van a kezünkben. Ez a bevacizumab (Avastin®), mely egy VEGF-ellenes monoklonális ellenanyag, és a daganat által termelt VEGF-molekulákat semlegesíti. Hatására a VEGF nem tud az endothelsejtek VEGF-receptoraihoz kötődni, mely az új vérerek képződését beindítaná. A bevacizumab hatása azonban ennél komplexebb, mivel hatására a meglévő vérerek is regrediálnak, ráadásul a fennmaradó erek esetében egy normalizációs folyamat indul el. Ez a három hatás egyidejűleg jelen van, és a bevacizumab klinikai hatékonyságát ezen hatások eredője adja (4. ábra) (10). A bevacizumab esetében a normalizációs hatás úgy tűnik rendkívül fontos, mivel a daganatos érrendszer keszkesza vérerek rendezetlen szerkezetéből áll és mindamellett a tumoros erek a normál erekhez képest hiperpermeabilitásúak. Ezért a daganatban az interstitialis nyomás magas, ami a bevacizumabbal együtt adott kemoterápia daganatba jutását gátolná. Ha a VEGF-gátló bevacizumabot alkalmazzuk az erek permeabilitása csökken és a daganatban a kemoterápia koncentrációja növekszik, így a kombinációval fokozott antitumor hatékonyságot érhetünk el. A bevacizumabot HER2-negatív metasztatikus emlőrák elsővonalbeli kezelésében alkalmazzuk paclitaxellel kombinálva (11). A kettős kombinációval elért 11,3 hónapos progressziómentes túlélés hosszabb, mint amit a különböző kemoterápiás szerek kombinálásával maximálisan elér-

hető. A bevacizumabot kéthetenként vagy háromhetenként infúzióban alkalmazzuk. A kezelést a betegség progressziójáig folytatni kell. Hatásának lényeges eleme, hogy mivel a kemoterápiás szerektől eltérően nem a daganatsejtekre hat, hanem a genetikailag stabilabb endothelsejtekre, ezért esetében ritkábban kell gyógyszer rezisztenciával számolnunk. A bevacizumab mellékhatásai eltérőek a kemoterápiánál megszokottaktól. Leggyakoribb mellékhatás a hipertenzió, a proteinuria. Ritkán vérzés, thromboemboliás események is előfordulhatnak. A bevacizumab adása gátolja a sebgyógyulást, csontképződést, ezért alkalmazását elektív műtétek, csonttörés esetében átmenetileg szüneteltetni kell.

Konklúzió

Az emlőrák nem egy egységes kórkép, mely különböző mértékben reagál a meglévő kezelésekre. A kezelés gerincét még ma is a kemoterápia adja, ugyanakkor az utóbbi időkben az empirikus onkológia egyre inkább átalakul a személyre szabott molekuláris onkológia követelményeinek. Az egy „kaptafára készült” terápiás rezsimek szerepe végérvényesen leáldozóban van. Ennek ékes bizonyítéka, hogy az emlőrák kezelésében három célzott gyógyszerrel bővültek eddigi terápiás lehetőségeink. A HER2-receptor felismerésével és az ellene kifejlesztett célzott terápiás szerrel, a trastuzumabbal, a korábban agresszív HER2-pozitív emlőrák mára megszélidült. A trastuzumab vált a HER2-pozitív emlőrák standard terápiájává mind korai, mind metasztatikus esetekben. A lapatinib szerepe egyelőre korlátozott, de rengeteg folyamatban lévő vizsgálat értékeli hatékonyságát a betegség különböző stádiumában. A VEGF-gátló bevacizumab, már több tumortípusban alkalmazható, emlőrákban vele jelenleg paclitaxellel kombinálva az egyik leghosszabb progressziómentes túlélést lehet elérni. Mindezt egy elfogadható mellékhatás profil mellett teszi. A jövőben az újabb gyógyszer célpontok megtalálása tovább segíthet a daganat progresszió pontosabb megértésében és ezáltal lehetőségünk nyílik az emlőrák sikeresebb kezelésére. Ehhez további biológiai markerek azonosítása szükséges, mely segítségünkre szolgál a megfelelő betegpopuláció kiválasztásában. Ezt a HER2-pozitív emlőrák esetében már megtaláltuk, alkalmazzuk, a bevacizumab esetében pedig még várta magára.

Irodalom

1. Burgess AW. EGFR family: structure physiology signalling and therapeutic targets. *Growth Factors* 2008; 5:263-74.
2. Nahta R, Esteva FJ. Trastuzumab: triumphs and tribulations *Oncogene* 2007; 26:3637-3643.
3. Marty M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23:4265-4274.
4. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl. 1)
5. Viani GA, et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7:153.
6. Goldhirsch A, et al. First-select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 1772-1776.
7. Ewer MS, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: New insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23:7820-7826.
8. Suter TM, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3859-65.
9. Tyverb® (lapatinib) magyar alkalmazási előírás
10. Jain RK. *Nat Med.* 2001;7:987-989.
11. Miller K, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666-76.

Válogatás a Semmelweis Kiadó e-könyvei között



Van köztük szakkönyv, tankönyv, egyetemi jegyzet, orvostörténet, szórakoztató irodalom, magyar és idegen nyelvű kiadvány, hogy induláskor ki-ki találjon egy érdekeset magának!



A könyvkiadás évszázados tapasztalata új területekre lép. Annál is sokkal nagyobb léptekkel, mint amikor az ólombetűből a számítógépes szerkesztés-tördelés felé lépett a világ szédületes sebességgel. Most ezt a lépést nemcsak a könyvelőállítók, a könyves szakma résztvevői lépik meg, nem szűken az őket érintő változások ezek, hanem az olvasóké is!

Mennyi kérdés lesz még mindaddig, míg úgy vásárolunk e-könyvet, mint a hagyományos könyvesboltban (vagy úgy sosem, hanem másképp?), míg készségi szinten letölthetünk egy-egy könyvet, hogy azt miképp fizessük, kölcsönözzük vagy végérvényesen rendeljük? Hogyan nyomtassuk, vagy nyomtassuk-e egyáltalán? Hova töltjük le, hogy alakítsuk könyvtárunkat? Mi kezeli majd könyvkészleteinket? Megszűnnek a könyvtárszobák, a könyvespolcok? A nappalink kiürül? Mely könyvet vegyük meg inkább hagyományos könyvként, s melyet nem? Hogyan lehet kényelmesen olvasni, a könyvjelzőket hogyan használhatom? Jegyzetelhetek-e benne? Ad-e olyan élvezetet, mint a könyv? Vagy jobbat, vagy kevesebbet? A kérdések egyre szaporodnak... a válaszokat a tapasztalás és az idő hozza meg.

www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek/

www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek

Androidos tábla pc-k a Semmelweis Kiadótól!



- kapacitív többujjas érintőképernyő
- IPS technológia
- 24 cm-es képátló
- 1024×768 (4:3) képarány



98 000 Ft-os
bevezető áron

Érdeklődni a kiadóban lehet a 210-4410-es telefonszámon

A krónikus mieloproliferatív betegségek célzott terápiájának molekuláris alapjai

Molecular background of targeted therapy in chronic myeloproliferative diseases

Bödör Csaba
Matolcsy András

ÖSSZEFOGLALÁS A daganatok keletkezésének molekuláris szintű megfejtése célzott és rendkívül hatékony daganatkezelést tesz lehetővé. A krónikus mieloproliferatív betegségek (CMPD) körében is intenzív és sikeres kutatások folynak. A krónikus myeloid leukaemiát (CML) a t(9;22) transzlokáció következtében keletkező BCR-ABL fúziós tirozin-kináz konstitutív aktivitása okozza. A CML terápiájában áttörést jelentett az imatinib kifejlesztése, amely a fúziós fehérjéhez kötődve, gátolja annak kináz aktivitását. A betegek egy részében imatinib rezisztencia alakul ki, amelynek egyik leggyakoribb oka a rezisztenciát okozó mutációk megjelenése az *abl* kináz doménjében. A legtöbb rezisztencia mutációval szemben hatásos, ún. második generációs tirozin-kináz inhibitorok is a rendelkezésünkre állnak (dasatinib, nilotinib). Az eddigi TKI-kal szemben rezisztens T315I mutációra hatásos gátlószer kifejlesztése folyamatban van. A polycytaemia vera (PV), esszenciális thrombocytaemia (ET) és idiopathiás myelofibrosis (IMF) esetében leírt JAK2 V617F mutáció nemcsak a betegségcsoport felosztását, diagnosztikus algoritmusát változtatta meg, hanem intenzív gyógyszerkutatást is indukált. A Janus-2 kináz (JAK2) alapvető szignáltranszdukciós utak szabályozásában tölt be kulcsszerepet, míg a mutációt hordozó JAK2 fehérje ugyanezen jelpályák konstitutív aktiválásért, a sejtek malignus transzformációjáért felelős. Ennek megfelelően nagy erővel zajlanak a kutatások egy hatékony JAK2 V617F inhibitor kifejlesztésére; egy a CML-hez hasonló sikertörténet reményében.

Semmelweis Egyetem
1. Sz. Patológiai és Kísérleti
Rákkutató Intézet

KULCSSZAVAK BCR-ABL, tirozin-kináz-inhibitor, imatinib, dasatinib, JAK2 V617F

SUMMARY The understanding of the molecular pathogenesis of malignant diseases allows for target specific and highly effective treatment of tumors. There are several successful ongoing studies in the field of chronic myeloproliferative disorders as well. Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by the constitutive activity of the BCR-ABL fusion tyrosine kinase resulting from the t(9;22) translocation. The therapy of CML has been revolutionized by the introduction of imatinib, which targets the BCR-ABL protein and inhibits its kinase activity. A significant proportion of CML patients are resistant to imatinib, mainly because of the emergence of resistance mutations in *abl* gene. However, the second generation inhibitors (dasatinib, nilotinib) are active against all mutations, with exception of the T315I mutation. The discovery of the JAK2 V617F mutation in polycytaemia vera (PV), essential thrombocytaemia (ET), and idiopathic myelofibrosis (PMF) has changed the classification and diagnosis of these entities. The Janus-2 kinase (JAK2) plays a key role in cell signaling, while the mutant form of the protein causes constitutive activation of different pathways, leading to malignant transformation of these cells. Since the discovery of the JAK2 V617F mutation raised the possibility of a success story similar to CML, development of JAK2 specific inhibitors in under intense investigation.

KEY WORDS BCR-ABL, tyrosine kinase inhibitor, imatinib, dasatinib, JAK2 V617F

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Bödör Csaba
1085 Budapest, Üllői út 26.

E-mail:

bodor@korb1.sote.hu

Bevezetés

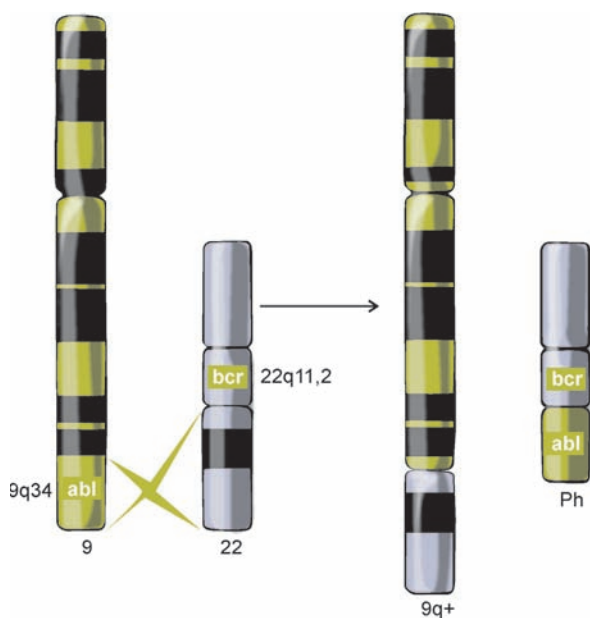
Az elmúlt évtizedekben az újabb molekuláris biológiai célpontok felfedezése, a jelátviteli utak részletes feltérképezése komoly előrelépést eredményezett a daganatos betegségekkel szemben folytatott küzdelemben. A vérképző rendszer daganatos megbetegedései körében, a krónikus mieloproliferatív betegségek (CMPD) csoportjában, több specifikus genetikai eltérést is ismerünk, amelyekkel szemben ma már célzott terápiával rendelkezünk, illetve

rendkívül intenzív gyógyszerfejlesztés célkeresztjében állnak.

A krónikus mieloproliferatív betegségek (CMPD) a hemopoetikus őssejtek klonális rendellenességei, melyeket a myeloid érési vonalak autonóm csontvelői proliferációja jellemez. A „krónikus mieloproliferatív betegség” fogalmat *William Dameshek* alkotta meg 1951-ben, aki a betegséget a klinikai és biológiai hasonlóságok alapján négy csoportra osztotta: krónikus myeloid leukaemia (CML), polycytaemia vera (PV), esszenciális thrombo-

cytaemia (ET) és idiopathiás myelofibrosis (IMF) (1). Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2001-es osztályozása alapján a CMPD-k közé további két entitás, a krónikus neutrophil leukaemia (CNL), krónikus eosinophil leukaemia/hypereosinophil szindróma (CEL/HES), valamint a nem klasszifikálható krónikus mieloproliferatív betegségek (UMPD) csoportja került. A felosztás alapja elsősorban a perifériás vér és csontvelő morfológiája, a klinikai megjelenés, a laboratóriumi vizsgálatok, valamint bizonyos entitások biztos diagnózisát lehetővé tevő specifikus genetikai eltérések voltak (2).

A 2008-as átdolgozott WHO beosztásban újragondolták a myeloid rendszer daganatos megbetegedéseinek csoportosítását a betegségek háttérben álló eddig ismert, vagy az utóbbi években újonnan leírt kromoszóma, vagy DNS szintű betegségekre, vagy betegségcsoportokra specifikus elváltozások alapján. Ennek megfelelően a myeloid eredetű betegségek osztályozásában ma már elsődleges szerepet játszanak a betegségekre specifikus citogenetikai és molekuláris genetikai eltérések. Az új klasszifikáció a CMPD megnevezés helyett a mieloproliferatív neoplasmák (MPN) elnevezést preferálja, utalva ezzel a betegségek klonális jellegére. E betegségcsoportba sorolták még az eddigieken kívül a szisztémás mastocytosist is (1. táblázat) (3).



1. ábra

A Philadelphia kromoszóma kialakulása. A t(9;22) reciprok transzlokáció során a 9-es kromoszóma hosszú karján található *abl* gén áthelyeződik a 22-es kromoszóma hosszú karján található *bcr* gén mellé. A 22-es kromoszómából létrejövő kicsi, akrocentrikus kromoszóma, az úgynevezett Philadelphia (Ph) kromoszóma hordozza a *bcr-abl* fúziós gént.

1. táblázat

A mieloproliferatív neoplasmák 2008-as WHO osztályozása

KÓRKÉP	RÖVIDÍTÉS
Krónikus myeloid leukaemia	CML
Polycytaemia vera	PV
Esszenciális thrombocytaemia	ET
Primer myelofibrosis	PMF
Krónikus neutrophil leukaemia	CNL
Krónikus eosinophil leukaemia, máshogy nem kategorizálható	CEL-NOS
Hypereosinophil szindróma	HES
Szisztémás mastocytosis	MCD
Nem klasszifikálható mieloproliferatív neoplasma	UMPN

WHO: World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

Az adott entításra jellemző molekuláris biológiai eltérés és az arra specifikus terápia szempontjából a CMPD/MPN-ek köréből kiemelendő a *bcr-abl* fúziós génnel jellemzett krónikus myeloid leukaemia (CML), a JAK2 tirozin-kináz szomatikus mutációját hordozó betegségek csoportja (polycytaemia vera (PV), esszenciális thrombocytaemia (ET) és idiopathiás myelofibrosis (IMF)), valamint az ugyancsak tirozin-kináz aktivitású c-KIT és PDGFR α fehérjék mutációját hordozó szisztémás mastocytosis (MCD), illetve hypereosinophil szindróma (HES).

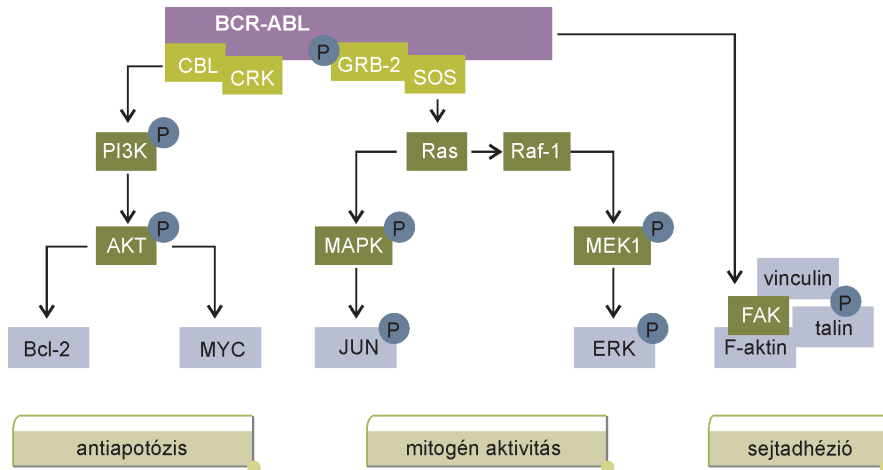
Krónikus myeloid leukaemia (CML)

A CML genetikai gáttere

A CML-t a t(9;22) (q34;q11) reciprok transzlokáció következtében kialakuló Philadelphia kromoszómával definiáljuk (2, 4). A transzlokáció során a 9-es kromoszóma hosszú karján található *abl* tirozin-kináz gén áthelyeződik a 22-es kromoszóma hosszú karján található *bcr* gén mellé (1. ábra). Az így kialakult *bcr-abl* fúziós gén terméke konstitutív foszforilációs aktivitásának köszönhetően jelátviteli utakat aktivál, amelyek egyéb hatások mellett fokozzák a sejtek mitotikus aktivitását, citokin independens proliferációját és gátolják azok apoptózisát (5,6). A BCR-ABL fúziós fehérje ezáltal közvetlen patogenetikai szerepet tölt be a betegség kialakulásában (2. ábra).

A CML célzott terápiaja

A betegség kezelésében az első sikereket úgynevezett nonspecifikus szerek, hydroxiurea és α -interferon alkalmazásával érték el (7, 8). Az imatinib, Brian Druker és munkatársai által kifejlesztett BCR-ABL fúziós tirozin-kinázra specifikus gátlószer, a CML terápiájában áttörést jelentett (9). Az imatinib a BCR-ABL-en kívül a PDGFR α és KIT kinázokat is hatékonyan gátolja. A BCR-ABL fehérjéhez kötődve azt inaktív állapotban tartja, felfüggeszt-

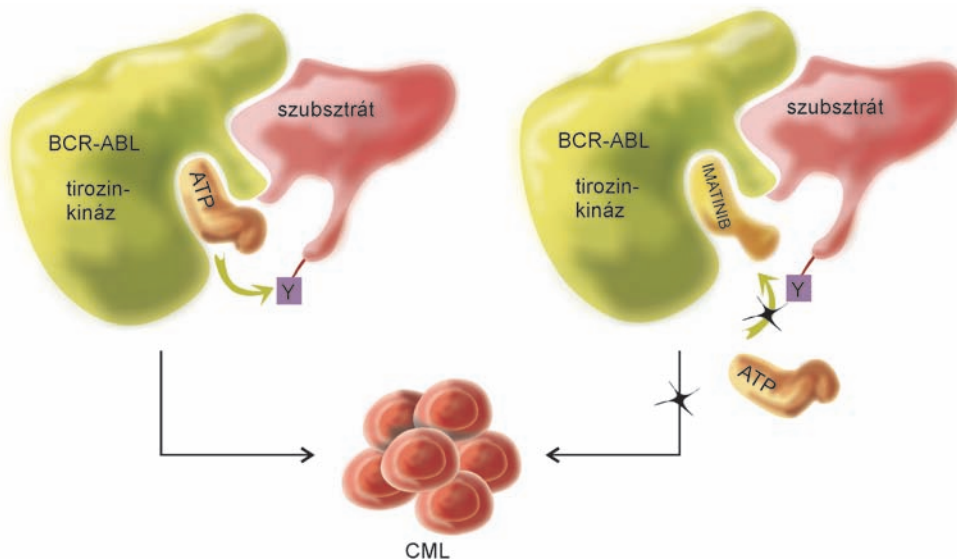


2. ábra

A BCR-ABL fehérje által közvetített lehetséges jel pályák. A konstitutív tirozin-kináz aktivitással rendelkező fehérje különböző jelviteli utak aktivitásának fenntartásával játszik patogenetikai szerepet a krónikus myeloid leukaemia (CML) kialakulásában. A PI3K-BCL2 útvonalon keresztül anitapoptotikus, a Ras-Raf 1-MAPK pályán keresztül döntően proliferációs szignálokat közvetít, míg a FAK fehérjéken keresztül csökkenti a sejtek adhézióját. (Az ábra sematikusán vázolja bizonyos útvonalak legfontosabb komponenseit.)

ve ezzel az onkogén szignáltranszdukciót (3. ábra). Már az első klinikai alkalmazásról szóló beszámolók egyértelművé tették, hogy az imatinibbel kiváló eredmények érhetőek el: a betegek többsége komplett klinikai és citogenetikai remisszióba került. Az átlagos 19 hónapos követési idő során a progresszió mentes túlélés 96,7%-nak bizonyult, míg a betegek 76,2%-a a komplett citogenetikai választ is elérte (Philadelphia kromoszóma negativitás) (10). A mellékhatások szempontjából is kedvezőbbnek bizonyult az

imatinib korábban alkalmazott szerekhez képest. Az ígéretes eredmények és a molekuláris biológia gyors fejlődésének köszönhetően a CML esetében precíz, szabályozott diagnosztikus, terápiás és követési algoritmust dolgoztak ki. Az algoritmus a betegek különböző – hematológiai, citogenetikai és molekuláris – szinten végzendő követését, szoros monitorozását ajánlja (11). Az 5 éves követési adatok is remek eredményekről számolnak be (progresszió mentes túlélés: 87%, komplett citogenetikai válasz: 87%)



3. ábra

Az imatinib hatásmechanizmusa. Az BCR-ABL fúziós fehérje különböző szubsztrát molekulák tirozin foszforilációjával közvetít proliferációs szignálokat. Az imatinib molekula a BCR-ABL-hez kötődve azt inaktív állapotban stabilizálja, megakadályozza továbbá az ATP molekula kötődését, felfüggesztve ezzel a BCR-ABL kináz aktivitását.

(12). Ezek az adatok a betegség első, ún. krónikus fázisára vonatkoznak. A CML akcelerált fázisa, illetve a blasztos krízis esetében azonban az imatinib hatékonysága lényegesen alacsonyabb, és gyakoriak az imatinib rezisztenciáról szóló beszámolók. Imatinib intoleranciát, azaz a gyógyszer szedését megakadályozó súlyos mellékhatásokat csak nagyon kevés betegen észleltek (12).

Az imatinib terápiával szembeni rezisztencia

Terápiás kudarc fennállásakor, illetve a betegség kezdeti remisszióját követő relapszus esetében imatinib terápiára való rezisztenciát feltételezhetünk. Megkülönböztünk primer vagy intrinsic rezisztenciát, amikor nem következik be hematológiai vagy citogenetikai válasz; illetve szekunder vagy szerzett rezisztenciát, amikor a kezdeti kedvező válasz elvesztése áll fenn (13). A rezisztencia többféle módon alakulhat ki. Az ún. BCR-ABL independens mechanizmus során addicionális genetikai eltérések jelennek meg, ami a betegség progressziójával függ össze (14). A BCR-ABL dependens módon kialakuló rezisztenciának lehet farmakokinetikai magyarázata, amely esetben az imatinib intracelluláris koncentrációja nem éri el a megfelelő terápiás szintet. Eredményezheti ezt többek között a gyógyszer importjéért felelős transzporterek alacsony aktivitása, illetve a multidrog-rezisztencia proteinek (MDR) fokozott expressziója is (15, 16).

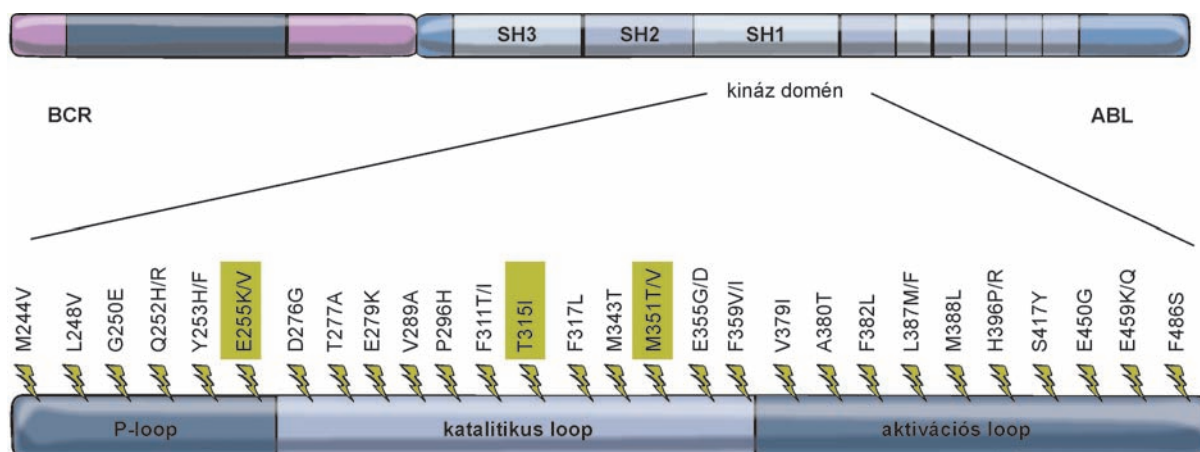
A rezisztencia hátterében azonban leggyakrabban a *bcr-abl* fúziós gén mutációi állnak, az összes rezisztencia mechanizmus közül gyakoriságuk az irodalmi adatok alapján 40–90% közötti (17). A mutációk az *abl* gén kináz doménjában jönnek létre, kialakulásuk minden bizonnyal a betegség evolúciójának következő lépcsőfokát jelenti. Az irodalomban ma már több mint 70féle mutációt írtak le, amelyek különböző mértékű rezisztenciát eredményeznek (18). A mutációkat két csoportba sorolhatjuk. Az első

esetben az aminosavcsere az imatinib és a fúziós fehérje kontakt helyén történik, ami megakadályozza a gyógyszer kötődését. Ezek a mutációk az *abl* kináz domén ún. katalitikus loop-jában találhatóak, példaként említhető a T315I, az F317L és az F359V mutáció. A mutációk másik típusa a BCR-ABL fehérje aktív-inaktív konformációjának az aktív szerkezet felé való eltolásáért felelős. Tekintve, hogy az imatinib csak az inaktív konformációhoz képes kötődni, ez a változás is megakadályozza a szernek a célmolekulához való kötődését. Ebbe a csoportba a P-loop (ATP kötő zseb) és az aktivációs loop-ban található mutációk tartoznak. Ilyen mutációk például a G250E, az E255K/V és a H396R/P. Az ún. P-loop mutációknak rosszabb a prognóza, mint a többi régióban található mutációknak, ami a BCR-ABL kináz aktivitásának fokozódásával függhet össze (17). Az irodalmi adatok alapján a különböző rezisztencia mutációk előfordulása viszonylag széles skálán mozog (19, 20). Összességében elmondható, hogy a három leggyakrabban jelentkező mutáció az E255K/V, a T315I illetve az M351T (4. ábra).

Második generációs tirozin-kináz inhibitorok

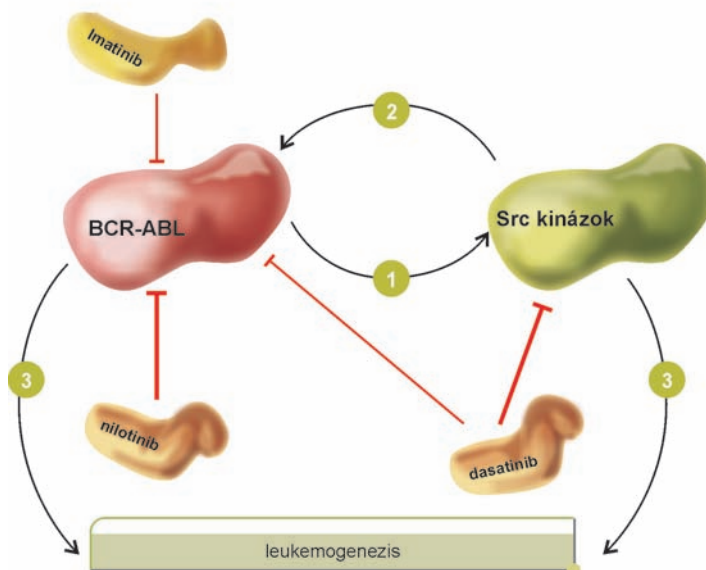
A rezisztencia hátterében álló mechanizmusok megértése újabb intenzív gyógyszerfejlesztést indukált, ami az ún. második generációs tirozin-kináz-inhibitorok kifejlesztését eredményezte. Ma már két új BCR-ABL inhibitor áll rendelkezésünkre a mutációk okozta rezisztencia legyőzésére.

2004-ben fejlesztették ki a dasatinibet, amely a T315I mutáció kivételével az összes rezisztencia mutáció esetében hatásos szernek bizonyult (21). Előnye, hogy az imatinibbel szemben a BCR-ABL aktív és inaktív konformációjához is képes kötődni, affinitása a célmolekulához mintegy 300-szorosa az imatinibénak. A dasatinib kettős (dual) inhibitor, mert a BCR-ABL mellett az Src kinázok



4. ábra

Rezisztencia mutációk az *abl* gén kináz doménjében. Az ábra felső részén a BCR-ABL fúziós fehérje sematikus domén-szerkezete látható. A terápiával szembeni rezisztencia mutációk az *abl* gén 4-9 exonja között jelennek meg, ami funkcionális szempontból a katalitikus aktivitásért felelős kináz domént (SH1) jelenti. Ma már több mint 70 különböző rezisztencia mutációt ismerünk a kináz domén P, aktivációs és katalitikus régiójában (loop). Az ábra az irodalomban leggyakrabban említett típusokat mutatja be, zölddel jelölve a három leggyakrabban megjelenő mutációt.



5. ábra

A különböző tirozin-kináz inhibitorok target specificitása. A BCR-ABL és az Src kinázok interakciója egymás kölcsönös aktivációjához vezet (1, 2), ami különböző jelpályákon keresztül vezet a CML kialakulásához. A dasatinib a BCR-ABL fehérje mellett a betegség progressziója során szerepet játszó Src kinázokat is képes gátolni (kettős inhibitor), míg az imatinib és a második generációs nilotinib nincs gátló hatással az Src kinázokra.

(Lyn, Hck, Fgr) specifikus gátlójaként is hatásos (5. ábra). Újabb irodalmi adatok alapján ezen src kinázok a BCR-ABL aktivitásának fokozásán keresztül szerepet játszanak a CML progressziójában, akcelerációjában, így a dasatinib alkalmazása különösen ezen esetekben ígéretes (22, 23). 2006 óta Magyarországon is elérhető a dasatinib, és a hazai eredmények is alátámasztják az imatinib rezisztens / intoleráns betegek esetében történő sikeres alkalmazhatóságát.

A dasatinib kifejlesztésével szinte egyidőben egy másik kutatócsoport a BCR-ABL – imatinib komplex térszerkezetének analízise kapcsán a BCR-ABL-hez nagyobb affinitással kötődő, de a tirozin-kináz specificitás profilját megőrző inhibitor molekula tervezésébe fogott. Az így kifejlesztett nilotinib nagy affinitással kötődik célmolekula inaktív konformációjához és az imatinibhez hasonló specificitással rendelkezik (BCR-ABL, PDGFR és KIT kinázok) (24). A gyógyszer a már említett T315I mutáció kivételével valamennyi rezisztencia mutáció esetében sikeresen alkalmazható. Hazánkban 2008 óta elérhető, az első eredmények még váratnak magukra. Ugyancsak korai még a két második generációs TKI (dasatinib és nilotinib) közvetlen összehasonlítása. Mellékhatásaik tekintetében ugyanakkor minimális átfedés észlelhető, ami támpont adhat a megfelelő terápiás szer megválasztásában (25). A második generációs TKI-k alkalmazása előtt ugyancsak fontos a rezisztencia mutáció típusának meghatározása, mert a különböző mutációk eltérő fokú érzékenységet mutatnak a dasatinibbal illetve nilotinibbel szemben, és bizonyos mutációk által okozott rezisztencia gyógyszer váltás nélkül, imatinib dózisémeléssel is áttörhető (18) (6. ábra).

mutáció	tirozin-kináz-inhibitor		
	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
E255K/V	■	■	■
V299L	■	■	■
T315I	■	■	■
F317L/I	■	■	■
F359V/L	■	■	■

■ szenzitív mutáció
■ rezisztens mutáció

6. ábra

Egyes rezisztencia mutációk tirozin-kinázokkal szembeni érzékenysége. Az abl gén kináz doménjében megjelenő mutációk a terápiával szembeni rezisztencia különböző fokát eredményezik. A mutációk egy részében a rezisztencia kivédhető az imatinib dózisének emelésével. A hatékony terápia megválasztásában a mutáció analízis ad támpontot, a T315I kivételével a dasatinib és a nilotinib lefedti az összes mutációt. (Zöld szín jelöli a szenzitív mutációkat, míg a piros az adott inhibitorra rezisztens mutációkat illusztrálja.)

Aktuális kérdések

A nagy hatású második generációs inhibitorok bevezetésével egyetlen mutáció maradt (T315I) amellyel szemben nem rendelkezünk hatásos terápiával. Ugyanakkor már nagy intenzitással folynak a kutatások és klinikai kísérletek a szóban forgó mutációval szemben is hatásos gátló molekula kifejlesztésének irányába. Ígéretesnek tűnik az ún. Aurora-kinázok alkalmazása (VE-465, MK-0457), melyek közül néhány *in vitro* és *in vivo* is képes gátolni a T315I mutációt hordozó sejtek aktivitását (26). Vizsgálatok folynak továbbá bizonyos gátlószereknek (LBH589B, vorinostat) TKI-kal (dasatinib, nilotinib) történő kombinációs alkalmazásával is, ami az ún. „nyugvó” őssejtek gátlásában tűnik ígéretesnek (27); sőt egyes szerzők szerint a rezisztens esetek terápiájában a különböző TKI-k kombinációja (TKI koktél) jelentheti a megoldást (18).

A CML sikeres célzott terápia fontos kérdése, hogy a molekuláris szinten is teljes és tartós remissziót elérő betegek esetében meddig kell folytatni az imatinib kezelést. Irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján is megfigyelhető, hogy azok a betegek, akik abbahagyják az imatinib szedését rövid időn belül elvesztik az addig elért citogenetikai és/vagy molekuláris válaszukat. A kezelés megszakítását követő relapszus még azon betegek mintegy 50%-ában is bekövetkezett, akik már 1-2 éve *bcr-abl* transzkriptum negativitást mutattak (28).

Bár a rendelkezésre álló hétévnnyi tapasztalatok alapján az imatinib hosszú távú szedése nem jár a toxicitás emelkedésével, kísérletek folynak a teljes remissziót elérő betegek esetében a dóziscsökkentés és a kezelés intermittálóvá tételére. Ez különösen fontos a gyermeket vállalni kívánó nőbetegek esetében. Az imatinib potenciális teratogén hatásai miatt a kezelés során a terhesség elkerülését javasolják (25).

A CML modellértékű betegség

A betegséget okozó genetikai eltérés, a *bcr-abl* transzlokáció nemcsak definiálja a kórképet, hanem egyben terápiás célpont is. Sőt modern molekuláris biológiai vizsgálómódszerek (valós idejű PCR) alkalmazásával lehetővé teszi a terápia hatékonyságának szoros monitorozását. A BCR-ABL fúziós tirozin-kinázzal szembeni célzott terápia a betegek döntő többségében teljes citogenetikai és molekuláris remissziót eredményez. Fontos ugyanakkor megjegyezni, hogy az újabb és újabb terápiás lehetőségek és a génszintű diagnosztika gyors fejlődése ellenére az adekvát terápiás döntések meghozatalához továbbra is a beteg klinikai és hematológiai adatainak, valamint a citogenetikai és molekuláris háttérének együttes, precíz értelmezése szükséges. A molekuláris diagnosztika, terápia és követés modul a CML-ben kidolgozott, már jól bevált módszer, amely remélhetőleg adaptálható lesz a többi molekuláris szinten definiálható betegségre is.

Az imatinib szerepe egyéb mieloproliferatív neoplasmákban

Az imatinib a BCR-ABL molekulán kívül hatásosnak bizonyult a PDGFR és KIT kinázok gátlásában is (9). Köszönhetően ennek, elviekben sikeresen alkalmazható az említett kinázok fokozott aktivitásával jellemezhető körképek esetében is. A legújabb WHO osztályozás ugyan önálló entitásként kiemelte a PDGFR α és PDGFR β fehérjék abnormitásaival járó körképeket a MPN-ák köréből, itt mégis említést érdemelnek. Az imatinibet sikeresen alkalmazták a hypereosinophil szindrómában (HES) szenvedő betegek nagy részében (29). A sikeres terápia titkára azonban csak a későbbi genetikai analízis mutatott rá, miszerint a HES-ás betegek nagy részében a 4-es kromoszómán mintegy 800 kilobázis (kb) hosszúságú szakasz deléciója a *fp111-pdgfra* fúziós gén kialakulásához vezet. A fúziós gén egy konstitutív aktivitású tirozin-kinázt kódol, melynek aktivitását az imatinib hatásosan gátolja. Ebben az érdekes esetben az empirikus alapokon alkalmazott terápia sikere vezetett el a betegség patogenezisében szerepet játszó genetikai eltérés felfedezéséhez (30).

Az új klasszifikáció szerint az MPN-ek csoportjába bekerült szisztémás mastocytosist (MCD) a KIT tirozin-kináz fokozott aktivitása jellemzi (31). Az esetek többségében azonban a *kit* gén hordozza a D816V mutációt, ami sajnálatos módon imatinib rezisztenciát eredményez, így az imatinib a betegek többségében hatástalan (32). Az MCD célzott terápiájában a D816V mutációval szemben hatásos gátlómolekula kifejlesztése jelentene igazi előrelépést.

A Janus-2 kináz (JAK2) mutációt hordozó mieloproliferatív neoplasmák

A „JAK2 korszak” kezdete

2005-ben négy egymástól független kutatócsoport a BCR-ABL negatív mieloproliferatív betegségekből a JAK2 tirozin-kináz gén klonális, aktiváló típusú („gain of function”) mutációját írtak le. A mutációt polycytemia vera (PV) esetek több mint 90%-ában, az esszenciális thrombocytemia (ET) és idiopathiás myelofibrosis (IMF) esetek mintegy 50%-ában mutatták ki, míg a mutációt egyéb típusú daganatok, valamint a normál populáció esetében nem detektálták (33-36). Egészen 2005-ig az említett entitások esetében nem rendelkezünk a betegségre specifikus, a diagnózis felállítását segítő molekuláris biológiai markerrel. A JAK2 mutáció felfedezése nemcsak a mieloproliferatív betegségek osztályozását és diagnosztikus algoritmusát alakította át gyökeresen, hanem tekintettel arra, hogy a JAK2 tirozin-kináz alapvető jelátviteli utak központi komponense, a mutáns fehérjére specifikus gátlószerek irányába történő igen intenzív gyógyszerkutatást is indukált.

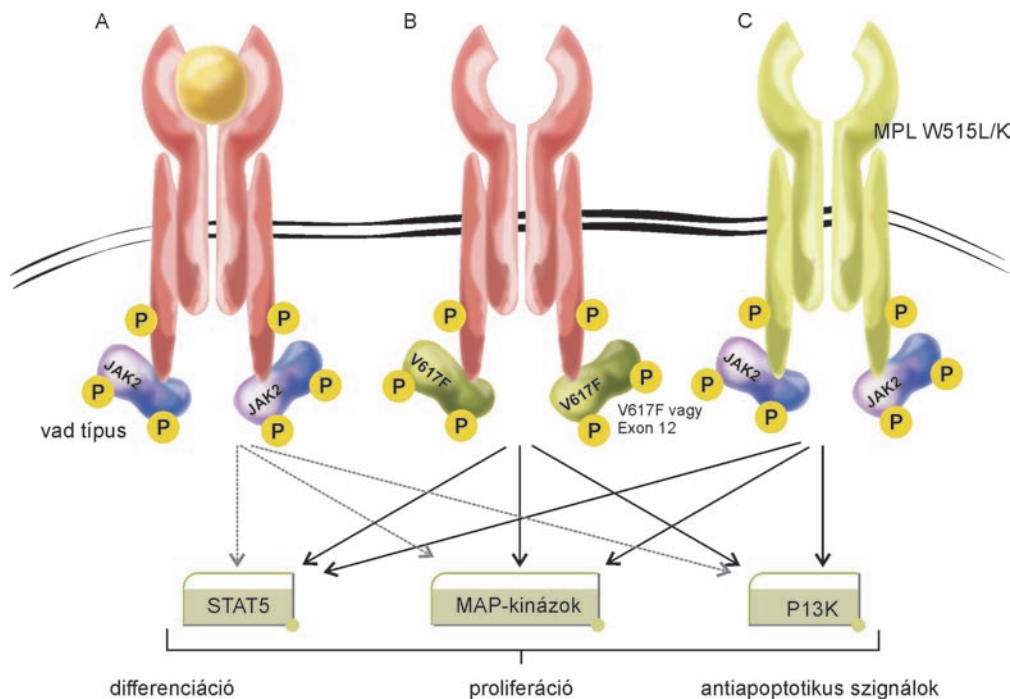
A Janus-2 tirozin-kináz

A Janus-2 tirozin-kináz (JAK2) citoplazmatikus nem receptor tirozin-kináz, mely különböző citokín receptorok és receptor protein-tirozin-kinázok (RTPK) jelátvitelében játszik szerepet (37). A receptornak a liganddal (növekedési faktorok, interleukinek) való kapcsolódását követi a receptor dimerizáció, majd a receptor és a JAK2 molekula auto- valamint transzfoszforilációja. Az aktivált JAK2 tirozin-kináz további downstream szubsztrátok foszforilációjáért felelős. Leggyakrabban a STAT5 aktiválódása következik be. A foszforiláció hatására a STAT5 dimerizációja és a sejtmagba való transzlokációja jön létre, ahol különböző target gének szabályozó régióihoz kapcsolódik. Lehetséges továbbá a Ras – Raf1 – MAP-kináz, valamint a PI3K/AKT jelpálya aktiválódása is, melyeken keresztül a JAK2-kináz proliferációs és antiapoptotikus jeleket közvetít a sejtmagba (7. ábra, A). A hematopoezisben esszenciális szerepet tölt be, a JAK2 „knockout” egerek embriói a gesztáció közepéjében erythropoezis hiányában elpusztulnak (38). Már korábban bizonyították, hogy a JAK2 szerepet játszik több hematológiai betegség kialakulásában is. Elsősorban különböző gének fúziós partnereként hozható összefüggésbe bizonyos lymphoid és myeloid kórképek patogenezisével (39).

A JAK2 és trombopoetin receptor (MPL) mutációk

A JAK2 gén részletes analízise során bukkantak rá a 617-es kodonban egy G > T (guanin > timin) szubsztitúcióra, ami fehérjeszinten egy valin-fenilalanin aminosav-cserében nyilvánul meg (33-36). A mutáció a gén 14-85-ös exonjában található, ami funkcionális szempontból a pszeudokináz doménnek felel meg (8. ábra). E domén feladata a kináz domén regulációja, így a benne bekövetkező mutáció a JAK2 folyamatosan aktív, foszforilált állapotát eredményezi. Ez a konstitutív aktivitás a sejtek citokín hiperszenzitivitásához, illetve citokín independes szignalizációhoz vezet, azaz a JAK2 V617F mutáció következtében a JAK/STAT5, MAPK, PI3K/AKT jelátviteli utak folyamatosan aktivált állapotban vannak. A konstitutív proliferációs és antiapoptotikus jelek közvetítése a hemopoetikus sejtek malignus transzformációjához vezet és minden bizonnyal patogenetikai szerepe van a már említett mieloproliferatív betegségek (PV, ET és IMF) kialakulásában (7. ábra, B).

A JAK2 V617F mutációt alacsony százalékban leírták még myelodysplasiás szindrómában (MDS), krónikus myelomonocytar lekaemiában (CMML) és akut myeloid leukaemiában (AML) is. Lymphoid eredetű és szolid daganatokban azonban nem sikerült kimutatni (40, 41). Ez a



7. ábra

A Janus-2 kináz által közvetített jelátvitel és annak konstitutív aktivációja. A: A különböző ligandoknak receptorhoz történő kötődését követi a JAK2 aktiválódása, ami számos további szubsztrát foszforilációjához vezet. A JAK2 az aktivált jelátviteli utakon keresztül proliferációs, differenciációs és antiapoptotikus szignálokat közvetít a sejtmagba. B: A JAK2 V617F és exon 12 mutációk kapcsán a szóban forgó útvonalak folyamatosan aktivált állapota áll fenn, ami a sejtek malignus transzformációjához vezet. C: A JAK2 molekula és hozzá kapcsolt jelpályák konstitutív aktivitásához vezet a trombopoetin receptor mutációja (MPL W515K/L) is, aminek ugyancsak patogenetikai szerepe lehet bizonyos mieloproliferatív kórképek kialakulásában.

tény meglepő, figyelembe véve, hogy a JAK/STAT jelpálya más mutációi a legkülönbözőbb daganattípusokban is megjelennek. Ugyancsak érdekes jelenség, hogy a PV-s, ET-s és IMF-s betegekben a JAK2 V617F mutáció homozigóta formájának gyakorisága meghaladja a 20%-ot, ami igen ritka a szerzett pontmutációk esetében. A homozigotitás a PV-s betegekben fordul elő a leggyakrabban. Kialakulása a mitotikus rekombináció folyamatával magyarázható, és minden bizonnyal korai eseménynek tekinthető a PV patogenezeise során, ugyanakkor önálló prognosztikus értékkel nem rendelkezik.

A JAK2 V617F mutációra negatív PV-s betegek szekvencia analízise során a 12-es exonban újabb mutációkat találtak. Az újonnan megismert szubsztitúció, inzerciók és deléciók ugyancsak aktiváló típusú mutációknak bizonyultak, és a V617F alléllal megegyező jelpályák konstitutív aktiválásért felelősek. Ezek a mutációk kizárólag a PV esetében fordulnak elő (42).

A JAK2 V617F mutációt nem hordozó ET-s és IMF-s betegekben a trombopoetin receptorban (MPL) írtak le két új mutációt, az MPL W515L és W515K szubsztitúciókat (43). Az MPL mutációk a JAK2 V617F mutációval analóg módon a JAK2/STAT5, Ras – Raf1 – MAP kináz, valamint a PI3K/AKT jelpályák konstitutív aktiválásán keresztül vezetnek citokin independens proliferációhoz (7. ábra, C). Bár a JAK2 V617F és az MPL W515 mutációk *in vitro* kísérletekben hasonló szignáltranszdukciós utakat aktiválnak, az MPL W515K/L *in vivo* expressziója ugyanakkor markáns thrombocytosist és myelofibrosist indukál. Ez utóbbi eltérés kielégítő magyarázata még további kísérleteket igényel. A mieloproliferatív betegségek patogenezeisének komplexitására mutat rá, hogy az MPL W515 mutációkat hordozó ET-s és IMF-s betegek egy része a JAK2 V617F mutációt is hordozza (44). Bár a JAK2 és MPL mutációk felfedezése egészen új megvilágításba helyezte a PV, ET és az IMF kialakulását, pontos szerepük az MPN-ek patogenezeisében még tisztázásra vár. A JAK2 mutációk mellett minden bizonnyal egyéb eltérések, genetikai módosító tényezők jelenléte szükséges a három morfológiailag hasonló, de klinikailag különböző kórkép kialakulásához.

A JAK2 V617F szerepe a klinikumban

A JAK2 V617F mutáció mára a mieloproliferatív neoplasmák (MPN) diagnosztikus algoritmusának elengedhetetlen része lett. Differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentő reaktív/mieloproliferatív kórképekben a vizsgálat pozitivitása ún. „evidence based” diagnózist tesz lehetővé, negativitása ugyanakkor erős érv a csontvelői folyamat reaktív jellege mellett. A mutáció jelenléte azonban egyik MPN alcsoportban sem 100%-os, ezért a JAK2 mutáció negativitása az MPN diagnózist nem zárja ki. Az JAK2 V617F mutáció jelenléte az egyes MPN alcsoportok közötti differenciáldiagnosztikában nem ad segítséget, ugyanakkor a PV-ban olyan magas a mutáció gyakorisága (~95%), hogy a negatív vizsgálati eredmény a diagnózist újragondolását teszi szükségessé. Fontos viszont hangsúlyozni, hogy a MPN-ák diagnózisa továbbra is komplex;

klinikai, laboratóriumi, morfológiai és genetikai adatok együttes elemzésén alapul.

A mutációnak a PV-s, ET-s és IMF-s betegek klinikai paramétereivel és prognózisával való korrelációját taglaló közlemények eredményei ellentmondásosak. Bizonyos tanulmányok szerint a JAK2 V617F mutációt hordozó ET-s betegek esetében nagyobb valószínűséggel alakul ki vénás trombózis és PV-be vagy AML-be történő transzformáció (45); más munkacsoportok azonban nem találták bizonyítottan ezeket az összefüggéseket (46). Két, viszonylag nagy esetszámot magába foglaló tanulmány vizsgálta a mutáció és a betegség kimenetelének korrelációját IMF-ben; egymásnak ellentmondó eredménnyel. Az egyik csoport a JAK2 V617F mutációt az alacsonyabb átlagos túléléssel hozta összefüggésbe (47), míg a másik csoport nem talált semmiféle összefüggést a mutációs státusz és a betegség prognózisa között az IMF-s betegek esetében (48). A mutáció homo- vagy heterozigóta jellege sem mutat összefüggést a betegség lefolyásával (45). Összességében elmondható, hogy a JAK2 V617F mutációnak a klinikai adatokkal való korrelációjának és prognosztikus értékének tisztázása még várat magára.

A JAK2 V617F pozitív betegségek célzott terápiája

A JAK2 mutáció felfedezésének jelentősége messze túlmutat a fentebb tárgyalt diagnosztikus és patogenetikai szempontokon. Tekintve, hogy alapvető jelátviteli útvonalak kulcsmolekulájáról van szó, a mutáció leírását követően a CML-hez hasonló sikertörténet reményében intenzív gyógyszerkutatás indult a JAK2 V617F mutáns fehérjére specifikus gátlószerek kifejlesztésére. A legnagyobb kihívás épp a specificitás megvalósítása, azaz egy olyan inhibitor létrehozása, amely csak a mutáns JAK2 fehérjét gátolja, a vad típusút pedig nem; elkerülve ezzel a súlyos hematológiai toxicitást.

A jelenleg rendelkezésre álló illetve kísérleti stádiumban lévő JAK2 inhibitorokat két csoportba sorolhatjuk. Az ún. „JAK2-szelektív” gátlószerek azok, amelyek célzottan a JAK2-re terveztek. A „nem JAK2-szelektív” gátlómolekulák más célpontokra fejlesztették ki, azonban jelentős „off target” JAK2 gátló aktivitásuknak köszönhetően számításba jöhetnek a mieloproliferatív betegségek kezelésében.

A preklinikai kísérletek során több JAK2 gátlószert is ígéretesnek bizonyult. A JAK2-szelektív TG10209 és TG101348 molekulák nanomoláris koncentrációban gátolták a JAK2 V617F és MPL W515L mutációkat hordozó sejtvonalak növekedését (49). Az utóbbi gátlószerral IMF-ben már a fázis I/II klinikai kísérletek folynak. A nem JAK2-szelektív molekulák közül fázis II. kísérleteknél tart az MK-0457 szer, mely primeren az ún. Aurora kinázok gátlószere. Az MK-0457 tesztelése a JAK2 V617F pozitív MPN-ákon kívül az imatinib rezisztens CML-ek kezelésére is zajlik (50). Az itt említett példákön kívül számos további molekula áll a fejlesztés és kipróbálás különböző stádiumaiban. Újabb *in vitro* kísérletek eredményei arról számolnak be, hogy a JAK2 V617F pozitív betegekből származó progenitor sejtek érzékenyebben reagálnak a

17. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003; 102:276-283.
18. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110:2242-2249.
19. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006; 12:7374-7379.
20. Nicolini FE, Corm S, Le QH, Sorel N, Hayette S, Bories D, et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006; 20:1061-1066.
21. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305:399-401.
22. Ban K, Gao Y, Amin HM, Howard A, Miller C, Lin Q, et al. BCR-ABL1 mediates up-regulation of Fyn in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008; 111:2904-2908.
23. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, Hamerschlag N, Coutre S, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007; 109:3207-3213.
24. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Bruggen J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer cell* 2005; 7:129-141.
25. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood* 2007; 110:2828-2837.
26. Giles FJ, Cortes J, Jones D, Bergstrom D, Kantarjian H, Freedman SJ. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood* 2007; 109:500-502.
27. Fiskus W, Prampat M, Bali P, Balasis M, Kumaraswamy S, Boyapalle S, et al. Combined effects of novel tyrosine kinase inhibitor AMN107 and histone deacetylase inhibitor LBH589 against Bcr-Abl-expressing human leukemia cells. *Blood* 2006; 108:645-652.
28. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109:58-60.
29. Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, Tefferi A, Butterfield JH. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002; 359:1577-1578.
30. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *NEnglJMed* 2003; 348:1201.
31. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20:1692-1703.
32. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Ziegler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96:925-932.
33. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJP, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *CancerCell* 2005; 7:387-397.
34. James C, Ugo V, Le Coue?dic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434:1144-1148.
35. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *New England Journal of Medicine* 2005; 352:1779-1790.
36. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365:1054-1061.
37. Yeh TC, Pellegrini S. The Janus kinase family of protein tyrosine kinases and their role in signaling. *Cell MolLife Sci* 1999; 55:1523.
38. Rane SG, Reddy EP. JAKs, STATs and Src kinases in hematopoiesis. *Oncogene* 2002; 21:3334.
39. Lacronique V, Boureux A, Valle VD, Poirel H, Quang CT, Mauchauffe M, et al. A TEL-JAK2 fusion protein with constitutive kinase activity in human leukemia. *Science* 1997; 278:1309.
40. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, Powell HL, McClure RF, Levine RL, et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005; 106:1207.
41. Melzner I, Weniger MA, Menz CK, Mo?ller P. Absence of the JAK2 V617F activating mutation in classical Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma [11]. *Leukemia* 2006; 20:157-158.
42. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *New England Journal of Medicine* 2007; 356:459-468.
43. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Medicine* 2006; 3:1140-1151.
44. Lasho TL, Pardanani A, McClure RF, Mesa RA, Levine RL, Gary Gilliland D, et al. Concurrent MPL515 and JAK2V617F mutations in myelofibrosis: Chronology of clonal emergence and changes in mutant allele burden over time. *British Journal of Haematology* 2006; 135:683-687.
45. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005; 366:1945.
46. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Verrucci M, Ponziani V, et al. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia* 2005; 19:1847.
47. Campbell PJ, Griesshammer M, Dohner K, Dohner H, Kusec R, Hasselbalch HC, et al. The V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. *Blood* 2005.
48. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Steensma DP, Mesa RA, Li CY, et al. The JAK2(V617F) tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. *BrJHaematol* 2005; 131:320.
49. Pardanani A, Hood J, Lasho T, Levine RL, Martin MB, Noronha G, et al. TG101209, a small molecule JAK2-selective kinase inhibitor potently inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2V617F and MPLW515L/K mutations. *Leukemia* 2007; 21:1658-1668.
50. Giles FJ, Cortes J, Jones D, Bergstrom D, Kantarjian H, Freedman SJ. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood* 2007; 109:500-502



ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

A folyóirat célja: Az 1911-óta megjelenő Orvosképzés legfontosabb célja a hazai orvosképzés folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bírálat eredményének függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredmények összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések!)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

A kézirat: A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illesztési szabványokat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat sorszáma egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadott tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latin írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stílus javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

A kézirat felépítése a következő: (1) címlap, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaptól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) A **címlapon** sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az **összefoglalást** magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglaló oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott **rövidítésekről** külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezető”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti

közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kéziratához csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. **Referáló közlemények** benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. **Összefoglaló referátumoknál** a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), **eredeti közleménynél** (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), **esetismertetésnél** ne haladja meg a 10.000 karaktert (szóközzel), **előadási összefoglaló** esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

Irodalom: a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

Hivatkozás cikkre: sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai), cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve), év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56-60. **Hivatkozás könyvfejezetre,** sorrendben: a fejezet szerzői. A fejezet címe. In: szerkesztők (editors). A könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296 316.

Ábrajegyzék: a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

Táblázatok: külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

Ábrák: külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámat és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Szélid Zsolt szerkesztőségi titkár
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ
1122 Budapest, Városmajor u. 68
Tel: (06-1) 458-6810
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata

M E G R E N D E L Ő L A P

Az ORVOSKÉPZÉS folyóirat megjelenik évi négy alkalommal + különszámokkal

- ▶ az egyes számok ára **1470 Ft**
- ▶ az éves előfizetés ára 5880 Ft helyett, egyösszegű befizetés esetén **5200 Ft**
- ▶ A tervezett különszámokról mindig előre tájékoztatjuk az előfizetőket, amelyeket egyedileg megrendelhet.
A különszámok ára **3000 Ft**

Áraink az 5% áfát és a postaköltséget is tartalmazzák!

Az ORVOSKÉPZÉS folyóiratot megrendelheti *levélben, faxon az alábbi megrendelőlapon*, illetve az info@semmelweiskiado.hu, illetve az orvoskepzes@semmelweiskiado.hu e-mail címen

☞

M E G R E N D E L E M A Z O R V O S K É P Z É S C . F O L Y Ó I R A T O T

Kedvezményes éves előfizetés 2011-es évre

KÉZBESÍTÉSI ADATOK

Cég neve:

Irányítószáma

Település Utca, házszám

Telefonszám ; Fax:

E-mail cím @.

SZÁMLÁZÁSI ADATOK (amennyiben eltér a kézbesítési adatoktól)

Cég neve:

Irányítószáma

Település Utca, házszám

KAPCSOLATTARTÓ SZEMÉLY ADATAI / HÍRLEVELET KÉREK

Neve:

Telefonszám ; Fax:

2011. év 1. negyedév 2011. év 2. negyedév 2011. év 3. negyedév 2011. év 4. negyedév
FIZETÉSI MÓD

Csekkel fizetek Átutalással fizetek Készpénzzel/Bankkártyával fizetek a kiadóban
(1089 NET, Nagyvárud tér 4., Legendus könyvesbolt)

Megrendelését a csekk, ill. a számla kiküldésével igazoljuk vissza. Amennyiben az előfizetési díj megjelenik a hónap 20-áig a számlánkon, Ön a következő negyedév, ill. teljes év elsejétől előfizetője az ORVOSKÉPZÉSnek. Ha kérdése vagy esetleg problémája van az előfizetéssel kapcsolatban, forduljon a terjesztésért felelős kollégánkhoz, telefonon: 06 1 215-1401, illetve e-mail-címen: kovver@net.sote.hu

Postai megrendelés címe: SEMMELWEIS KIADÓ / ORVOSKÉPZÉS, 1089 Budapest, Nagyvárud tér 4.

Telefonon történő megrendelés: 215-1401

Faxon történő megrendelés: 210-1904, 459-1500/56471

On-line megrendelés: info@semmelweiskiado.hu, illetve orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Honlap: <http://www.semmelweiskiado.hu/orvoskepzes/>

A monoklonális antitestkezelés lehetőségei és korlátai heveny myeloid leukaemiában

Perspectives and limitations of monoclonal antibody therapy in acute myeloid leukemia

Fodor Anikó
Demeter Judit

ÖSSZEFOGLALÁS Az akut myeloid leukaemia ma is a legrettegettebb betegségek közé tartozik. Az elmúlt 35 évben gyógyíthatósága sokat javult. Ez a javulás az egyre intenzívebb kemoterápiás protokolloknak, az egyre jobb szupportív terápiának, valamint az esetek egy részében az őssejt-transzplantációnak köszönhető. Célzott terápiás lehetőséget a sejtfelszíni antigének ellen kifejlesztett monoklonális ellenanyagok kínálnak, hatékonyságuk pedig citosztatikum vagy radioaktív izotóp hozzáadásával növelhető. A myeloid blaston expresszált CD33 sejtfelszíni antigén megfelelő célpont. A konjugátlan CD33-ellenes antitest, a lintuzumab, valamint a toxinnal konjugált CD33-ellenes antitest, a gemtuzumab ozogamicin (GO) monoterápiában történő alkalmazása idős betegpopulációban túlélési előnyt jelent. Az elmúlt évtizedben számos kombinációban alkalmazták a GO-t idős és fiatal, relabált, refrakter és újonnan diagnosztizált AML-ben egyaránt. Bővül a tapasztalat a radioizotóppal kombinált monoklonális antitestek (CD33, CD45, CD66) alkalmazását illetően a transzplantációt előkészítő kondicionáló kezelés részeként. A diagnosztika fejlődésével, az egyes altípusok hátterében álló molekulárgenetikai eltérések megismerésével további új lehetőségek nyílnak a gyógyszerfejlesztésben. A valódi siker egyelőre várat magára.

KULCSSZAVAK akut myeloid leukaemia, monoklonális antitest, gemtuzumab ozogamicin, radioimmunterápia

SUMMARY Acute myeloid leukemia is still the most feared haematological malignancy. Treatment results improved a lot during the past 35 years. This improvement is due to more aggressive chemotherapeutic protocols, better supportive therapy as well as in a certain cases to the use of stem cell transplantation. The development of monoclonal antibodies offers a targeted approach in the treatment, their efficacy can be improved with the addition of cytostatic drugs or radioisotopes. The CD33 antigen, expressed on the surface of myeloid blasts is a suitable target. Application of the non-conjugated anti-CD33 monoclonal antibody, lintuzumab or of the anti-CD33 monoclonal antibody conjugated with a toxin, gemtuzumab ozogamicin (GO) result in survival advantage in elderly patients with AML. In the last decade GO has been applied in several combinations both in elderly and in young patients, in the primary as well as in the relapsed setting. Experience with treatment using monoclonal antibodies (anti CD33, antiCD45, anti CD66) combined with radioisotopes as part of conditioning treatment before stem cell transplantation is also growing. The development of new diagnostic possibilities and new knowledge on molecular genetic abnormalities in the background of the individual AML subtypes open new perspectives in drug development. Real success still remains to be awaited.

KEY WORDS acute myeloid leukemia, monoclonal antibody, gemtuzumab ozogamicin, radioimmunotherapy

Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Demeter Judit
1083 Budapest,
Korányi Sándor utca 2/a
E-mail:
demjud@bel1.sote.hu

Rövidítések

AME: cytarabin, mitoxantron, etoposid
AML: akut myeloid leukemia
APL: akut promyelocytás leukemia
ATRA: csupatransz (all-transz)-reténsav
BuCy: Busulphan és Cyclophosphamid,
CR: komplett remisszió,
CRp: CR a thrombocytaszám rendeződése nélkül
DAT: daunorubicin, cytarabin, thioguanin
EFS: eseménymentes túlélés
FLAG-Ida: fludarabin, cytarabin
G-CSF, idarubicin
FLAI-GO: fludarabin, cytarabin, idarubicin
GO, G-CSF: granulocytá kolónia stimuláló faktor
GO: gemtuzumab ozogamicin

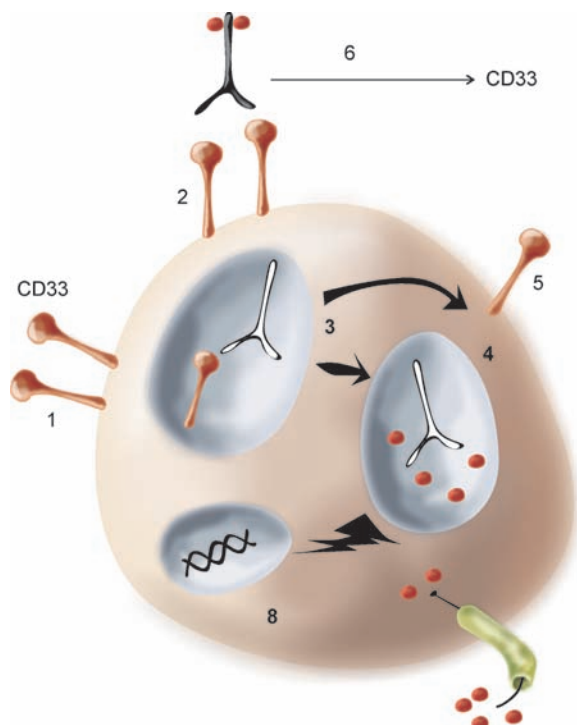
GVHD: graft versus host betegség
HD Ara-C: nagy dózisú cytosin arabinosid
HSCT: hemopoetikus őssejt-transzplantáció
IL11: interleukin-11
MDR: multidrug rezisztencia
MDS: myelodysplasia szindróma
MR: molekuláris remisszió
OR: összes válasz
OS: medián össztúlélés
PR: parciális remisszió
RIT: radioimmunterápia
RFS: relapszusmentes túlélés
RR: remissziós ráta
TBI: teljes test besugárzás
TF: terápiás kudarc (failure)
VOD: a máj venookkluzív megbetegedése

Bevezetés

Az AML gyakorisága az életkorral nő, a betegek medián életkora a diagnózis idején 65 év. A betegség prognózisa összességében rossz, az 5 éves túlélés 25% körüli. Különösen rossz a prognózis az idősek körében, ahol ez nem éri el a 10%-ot, ennek legfőbb magyarázata a szekunder AML előfordulásának nagyobb aránya (megelőző myelodysplasia, mieloproliferatív betegség talaján kialakult, gyakran kedvezőtlen citogenetikai eltéréssel járó, különösen rossz prognózisú leukaemiák). Az AML standard kezelése antraciklin és cytosin-arabinosid tartalmú indukcióból, majd nagy dózisu cytosin-arabinosid konszolidáló kezelésekből áll. Fenntartó kezelést csak az akut promyelocytás leukaemiában (APL) alkalmazunk. A komplett remisszióba (CR) került betegeknél gyakori a relapszus, az ún. mentő protokollokkal az esetek max. 40%-ában érhető el második CR, melynek időtartama általában rövidebb az elsőnél. Kedvező citogenetikai eltérés esetén, mint a t(8;21), inv16, t(16;16) a beteg standard kemoterapiás kezeléssel meggyógyulhat, különösen jók az eredmények all-transz-reténsav (ATRA) alkalmazásával a t(15;17) citogenetikai eltéréssel járó APL-ben. A többi beteg esetében a jó remissziós státusban elvégzett allogén őssejt-transzplantáció növeli a túlélési esélyt. A betegek egy része a fent vázolt standard kezelésre nem reagál, az ilyen terápia-refrakter, valamint a relabáló AML különös gondot jelent. Érdemi előrelépést az új, célzott terápia megközelítések hozhatnak (1-4).

Lintuzumab – humanizált anti-CD33 antitest

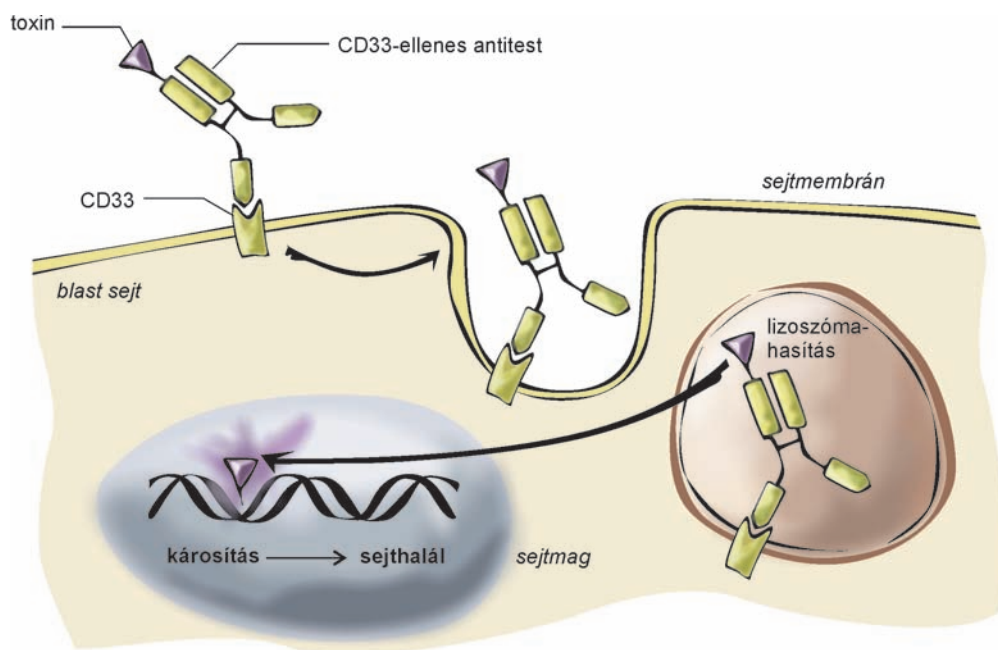
A CD33 sejt felszíni antigén egy 67kDa súlyú I-es típusú transzmembrán szialoglikoprotein, amely a normál hemopoetikus őssejteken nem található meg. A CD33 antigén a myelomonocytaer sejt vonal sejtjein jelenik meg, a myeloid blastok 90%-a expresszálja. Miután *in vitro* kísérletek során CD33-ellenes antitesttel dózisfüggő apoptózist lehetett indukálni, bizakodásra adott okot az AML új terápia megközelítését illetően. Az IgG1 alosztályba sorolható anti-CD33 antitest, a lintuzumab az ismert közvetett hatásmechanizmusokkal idézi elő a sejthalált (komplementfüggő citotoxicitás – CDC, komplementfüggetlen citotoxicitás – CDCC, antitestfüggő celluláris citotoxicitás – ADCC). Az első klinikai vizsgálatok során monoterápiában alkalmazva relabáló/refrakter betegek 4%-ában ért el CR-t. Jobb eredmények elérését remélték kemoterápiával történő kombinációjával. Fázis III. randomizált, muticentrikus vizsgálat keretében AME kemoterapiás kezelést alkalmaztak Lintuzumabbal kiegészítve vagy anélkül (5). Bár kellően biztonságosnak bizonyult, nem növelte szignifikánsan sem a remissziós rátát (RR, 36 vs. 28%), sem az össztúlélést (OS, 156 nap). Azoknál a betegeknél érte el legjobb hatást, akiknél a csontvelői blastarány kisebb volt, mint 30%. APL-ben sikeresen alkalmazták minimális rezidualis betegség eliminálására (6).



1. CD33 expresszió
2. Antitest kötődés
3. Ag-At komplex internalizáció
4. Leváló toxin aktiválódása
5. CD33 re-expresszió
6. Új GO kapcsolódása
7. Toxin eltávolítása
8. DNS-károsítás által apoptózis

1. ábra

A gemtuzumab ozogamicin hatásmechanizmusa I. (Forrás: Pagano L. The role of Gemtuzumab Ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia patients. *Oncogene* 2007; 26:3679-3690.)



2. ábra

A gemtuzumab ozogamicin hatásmechanizmusa II. (Forrás: Mann J. Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future. Nature Reviews Cancer 2002; 2:143-148.)

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)

Hatásmechanizmus. A gemtuzumab ozogamicin (GO) egy CD33 ellenes humanizált antitest és a kettős szálu DNS törését előidéző calicheamicin konjugátuma. Kötődését követően gyorsan internalizálódik, a lizoszómában a calicheamicin leválik, a duplaszálu DNS-hez kötődve annak törését, ezáltal a sejt halálát idézi elő. A calicheamicin leválását követően a CD33 ismét expresszálódik, a célzott terápia által a citosztatikus hatás szelektívebb (1., 2. ábra). A blastsejtbe jutott calicheamicint a multidrug rezisztencia (MDR) géntermék P-glikoprotein eltávolíthatja, ezáltal csökkentve a GO-kezelés hatékonyságát (7).

GO-monoterápia. Elsőként idős, relabáló AML-es betegeken alkalmazták, monoterápia formájában. Granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF) által ún. primingot

(a blastok osztódásának szinkronizációjára irányuló törekvés) alkalmazva azt tapasztalták, hogy a CD34/CD33+ blastok száma megnő, fokozódik a calicheamicin-érzékenység, jobb remissziós arány érhető el, azonban megnő a hepaticus venookkluzív betegség (VOD) előfordulása (8). Nagy kockázatú myelodysplasia szindrómás (MDS) betegeken is megkísérelték a GO alkalmazását, azonban CR nem jött létre (9).

A legnagyobb vizsgálatot a Mylotarg Study Group végezte (10), 277 első relapszusba kerülő beteg közül 35 beteg került CR-be, 36 beteg CRp-be. A medián relapszusmentes túlélés (RFS) CR esetén meghaladta a fél évet. 8 beteget veszítettek el VOD, 8 beteget intracranialis vérzés, 13 beteget infekció következményében. Taksin és munkatársai (11) a korábbiaktól eltérően, frakcionáltan alkalmazták a GO-t (3 alkalommal 3 mg/m² ds.) A remisszióba

1. táblázat

GO-monoterápiával végzett főbb vizsgálatok eredményei

Sievers, et al., 2001 (12)	142 beteg 61 év (22–84)	1. relapszus	CR 16%	OR 30%	RFS 5,3 hó	OS 5,9 hó	VOD 2†
Leopold, et al., 2003 (13)	128 beteg GO 128 HDARaC	1. relapszus	jobb a GO, ha az 1. remisszió <10 hónap jobb az Ara-C, ha az 1. remisszió >19 hónap				
Larson, et al., 2005 (10)	277 beteg 61 év (20–87)	1. relapszus	CR 35 ps CRp 36ps	OR 26%	CR-RFS 6,4 hó CRp-RFS 4,5 hó	VOD 16/8†	
Amadori, et al., 2005 (14)	40 beteg 76 év (61–89)	újonnan dg.	CR 4 ps CRp 3 ps	OR 17%	TF 17%	OS 4,3 hó	VOD 1†
Van der Heiden, 2006 (15)	38 beteg 58 év (27–77)	újonnan dg./relabált	CR 47% CR 22%	de novo CR 60%	2° AML CR 21%		
Taksin, et al., 2007 (11)	57 beteg f.GO 64 év (22–80)	1. relapszus	CR 26%	OR 33%	RFS 11 hó	OS 8,4 hó	VOD ∅

2. táblázat

GO kemoterápiával kombinálva relabált, refrakter betegeken

Venugopal, et al., 2002 (20)	19 beteg 55 év (22–68)	Ara-C, Amifostin Mitoxantron	CR 32%		medS 10,8hó	TF 58%
Alvarado, et al., 2003 (21)	14 beteg 61 év (34–74)	Ara-C, Idarubicin	CR 21% CRp 21%	RFS 6,2 hó	medS 8 hét	TF 43%
Tsimberidou 2003 (22)	32 beteg 53 év (18–78)	Ara-C, Fludara, cyclosporin	CR 28% CRp 6%	RFS 5 hó	medS 5,3 hó	VOD 3
Stone, et al., 2004 (17)	9 beteg	HD Ara-C, GO 9 mg/m ²				TF 88%
	44 beteg	HD Ara-C, GO 4,5 mg/m ²	CR 19% CRp 4,5%			VOD ∅
Chevallier, et al., 2005 (18)	17 beteg 54 év (21–68)	intermed. Ara-C, Mitoxantron	CR 70% CRp 6%	RFS 11 hó	medS 11 hó	VOD 1†
Chevallier, et al., 2008 (19)	62 beteg, 55 év 44 relabált, 18 refrakter	intermed. Ara-C, Mitoxantron	CR 50% CRp 13% 73 vs. 39%	DFS 53% 2 évnél	OS 41% 2 évnél	Tox. 4† VOD 2

kerülő betegek (33%) relapszusmentes túlélése 11 hónap volt. Ma a GO-t monoterápiában első remisszió elérésére is alkalmazzák idős betegeken. A GO monoterápiával végzett főbb vizsgálatok eredményeit az 1. táblázat tartalmazza.

Gyermekkori AML relabáló/rezisztens eseteiben a blastarányt csökkenését elérte a GO, CR-t azonban nem eredményezett. Arceci és munkatársai (16) 29 gyermek GO terápiáját követően 13 esetben összejt-transzplantációt (HSCT) tudtak végezni.

GO kemoterápiával kombinálva relabált/rezisztens betegeken. A monoterápiával szerzett tapasztalatokkal párhuzamosan hagyományos kemoterápiás szerekkel kombinálva is alkalmazták a GO-t, magasabb remissziós arány és hosszabb RFS reményében. Az első tanulmányok azonban alacsony RR-ról és rövid OS-ról számoltak be. Azoknál a kombinációknál, ahol magasabb volt az RR, magasabb volt a terápiával összefüggésbe hozható halálozás. HD Ara-C-vel kombinálva rendkívül toxikusnak bizonyult, 9 betegből 8 beteg behalt az indukcióba (17).

Biztatóbbak az eredmények intermedier cytarabin, mitoxantron mellett, mellyel 70%-os RR-t értek el, a medián OS és RFS egyaránt 11 hónap volt (18). Ugyanez a

munkacsoport 2008-ban publikálta új, nagyobb beteganyagban szerzett tapasztalatait (19). A 2 éves túlélés meghaladja a 40%-ot, ami nagyon jó eredménynek számít figyelembe véve, hogy relabált (refrakter) betegekről van szó. A főbb vizsgálatok eredményei a 2. táblázatban olvashatók.

GO az újonnan diagnosztizált AML kezelésében. 2002-ben GO és interleukin-11 (IL11) kombinációja 36% RR-t eredményezett (GO-monoterápia mindössze 8%), történelmi kontrollal összehasonlítva az eredmények elmaradtak, HD Ara-C-vel és idarubicinnal a RR 48% volt (23).

60 évnél fiatalabb betegek indukciós kezelésénél alkalmazták DA, DAT vagy FLAG-Ida kezelés mellett, 78%-os remissziós arányt érve el, 8 hónapos RFS-vel. A 79 betegből 29 betegen alakult ki súlyos májkárosodás, különösen veszélyesnek bizonyult a thioguaninnal történő alkalmazása. 3 beteget vesztettek el VOD, 5 beteget aspergillozis, 7 beteget bakteriális sepszis miatt (24). Biztató, új vizsgálati eredmények születtek FLAI-GO kombinált kezeléssel, újonnan diagnosztizált, 70%-ban rossz prognózisú betegek esetében (25). A főbb vizsgálatok eredményeit a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat

GO kemoterápiával kombinálva újonnan diagnosztizált betegeken

Estey, et al., 2002 (23)	51 beteg 71 év(65–89)	GO vs. GO + IL11	RR 8% RR 36%	(HD Ara-C + Ida: RR 48%)	medS 3 hó	
Kell, et al., 2003 (24)	összesen 79 beteg 39 év (19–56)	Dauno, Ara-C + Thioguanin /FLAG-Ida	100% 60-91% 93%	FLAG-Ida és DA 8 hónapos RFS 78%	súlyos hepatotox. 29	VOD 7/3† Inf. 12
Amadori, et al., 2004 (26)	57 beteg 68 év (61–75)	Mitoxantron, Ida, Ara-C, Etoposid	RR 54% TF 14%	RFS 6 hó 226. napon CR-ban 21%	1 éves S 34%	VOD 5/4†
Fianchi, et al., 2008 (27)	53/23 2° AML 69 év (65–77)	G-CSF, Ara-C cont. in- fúzió	RR 57% TF 13%	DFS 8 hó	medS 9 hó	VOD 1
Candoni, et al., 2008 (25)	30 beteg, 53év 70% rossz Pr.	Fludara, Ida, Ara-C	CR 90% TF 3%	HSCTal 63% HSCTau 13%	OS 80%	VOD ∅

4. táblázat

GO eredmények az APL kezelésében

Jurcic et al., 2000 (6)	22 újonnan dg. APL	Lintuzumab	MR 50%	VOD Ø
Estey et al., 2002 (32)	19 újonnan dg. APL	ATRA + GO	CR 84/ MR 74%	TF 16%
Lo-Coco, 2004 (33)	16 MR-t elvesztő APL	GO monoth	MR 87%	VOD Ø

GO az akut promyelocytás leukaemia (APL) kezelésében. Az APL sejtek CD33 expresszója nagy, ugyanakkor a calicheamicin eltávolító P-glikoprotein előfordulása ritka (28), így APL-ben kiemelt hatékonyság várható a GO alkalmazásától. Bizonyosságot nyert továbbá, hogy az ATRA és az arzén-trioxid-rezisztenciát létrehozó mechanizmusok a GO-rezisztencia kialakulásától különböznek, így előbbi esetekben a GO hatásos lehet (29, 30). Sikeresen alkalmazták APL harmadik relapszusában (31). Súlyos hepatotoxicitást, VOD-t APL-es betegen nem írtak le, az APL sejtek nagy CD33 expressziója által a calicheamicin a célsejtekbe jut, a májsejteket megkíméli. Néhány vizsgálati eredményt APL-ben a 4. táblázatban tüntettünk fel.

A GO hematológia és nem hematológiai mellékhatásai. Legjelentősebb mellékhatása a mieloszuppresszió, melyet a multipotens őssejtek CD33 expressziója magyaráz. Következmenyeként lázas neutropeniát 13–50%-ban írtak le. Hasonlóan más monoklonális antitestkezeléshez, az első infúzió alkalmával az esetek 30%-ában jelentkezik hidegrázás, láz, vényomásváltozás, hányinger, mely megfelelő premedikációval – acetaminophen és antihisztamin vagy szteroid – megelőzhető. Leggyakoribb nem hematológiai mellékhatása a máj venookkluzív megbetegedése (VOD/SOS, sinusoidális obstruktív szindróma), melyet hyperbilirubinaemia, fájdalmas májmegnagyobbodás és más okkal nem magyarázható folyadékretenció jellemez. A nagyarányú hepatotoxicitást a CD33-pozitív Kupffer- és sinusoidális sejtek károsodása, a máj blastos infiltrációja és az antitestről leváló calicheamicin direkt májsejtkárosító hatása magyarázza. Megfigyelték, hogy a CD33 negatív hepatocyták is metabolizálják a GO-t, így HSCT-ra kerülő betegeknél a megelőző GO -terápia független VOD kockázati tényező. 6 mg/m² vagy annál kisebb dózisban alkalmazva a GO-t monoterápiában vagy nem hepatotoxikus szerrel kombinálva a VOD incidenciája 3%, 9 mg/m² dózisban vagy thioguaninnal kombinálva közel 10-szeresére nő (34).

Konklúzió. A CD33 ellenes toxinnal konjugált monoklonális antitest, a gemtuzumab ozogamicin (GO) a relabált AML-es betegek 30%-ában vezet remisszóhoz. Ez a szer kevesebb kórházban töltött nap árán ugyanazt a túlélést eredményezi, mint a kemoterápia. Célcsoportját az idős, relabáló betegek jelentik, akik a standard kemoterápiát nem tolerálnák.

Radio-immunterápia (RIT) az AML kezelésében: a sugárzó jövő?

Relabált/refrakter betegség hagyományos kemoterápiás kezeléssel nem gyógyítható meg, az egyetlen lehetőség a mieloablatív (radio)kemoterápia HSCT-val. A betegségmentes túlélési arány így is csekély, max. 30%-ra tehető, melynek oka a transzplantációval kapcsolatos halálozás vagy az újabb relapszus. A teljesebb besugárzás (TBI) dózisának növelésével a relapszus valószínűsége csökkenthető, azonban megnő a GVHD és a májkárosodás okozta halálozás veszélye (35). Ötletes megoldásnak tűnik a célzott radioizotóp-terápia, melyet myeloidspecifikus ellenanyaggal juttatnak a célszervekbe (csontvelő, máj, lép) (36).

Anti-CD33 és jód-131. Egy amerikai munkacsoport allogén SCT kondicionáló kezelésben alkalmazta a 131-es jódizotóppal konjugált antitestet busulphan-cyclophosphamid (BuCy) mellett. A 31 beteg medián túlélése 4,9 hónap volt, 3 relabált beteg tartós CR-ba került. A mieloszuppresszió elhúzódott, a betegek 69%-ában jelentkezett hyperbilirubinaemia, mindazonáltal biztonságosnak és könnyen kivitelezhetőnek ítélték a RIT-et (37).

Anti-CD66 és rénium-188. Az ulmi munkacsoport a döntően β-sugárzó, a jód-131-nél jóval rövidebb felezési idejű réniumot alkalmazta anti-CD66 antitesttel 36 nagy kockázatú AML/MDS betegnél. A CD66 granulocytamarker, a granulopoesis normálsajtjein jelenik meg, a myeloid blastok nem expresszálják, lymphoid blastokon aberráns expresszióként előfordulhat. A beadott konjugátum fele 2 órán belül a csontvelőben akkumulálódik. A kondicionáló kezelés során RIT-et, TBI/busulphant valamint Cy-t alkalmaztak, melyet 32 esetben allogén, 4 esetben autológ SCT követett. 36 beteg közül 30 napon belül 3, 100 napon belül 6 beteget vesztek el. A túlélést a transzplantáció idején fennálló remissziós státus határozta meg. CR-ban lévő betegek 2 éves túlélése 67%, PR-ban lévő betegeké 31% volt. Bár 17%-ban észleltek késői vesekárosodást, a munkacsoport a RIT-tel történő kiegészítést a kondicionáló kezelés könnyen kivitelezhető intenzifikációjának tartja (35).

Irodalom

1. Egyed M. Akut myeloid leukémia. In: Fókuszban az onkológia és az onkohematológia. Szerk. Dank M, Demeter J. Budapest, Melinda, 2006, 465-478.
2. Fekete S. Felöltkori heveny leukaemiák. In: Hematológiai betegségek kezelése. Szerk. Lehoczky D. Budapest, Docindex, 2006, 39-56.
3. Losonczy H. Myeloid leukaemia Szimpózium bevezető. Orvostovábbképző Szemle 2007; 103:15-19.

4. Nahajevszky S, Kapás B, Ádám E és mtsai. Az életkor és a karyotípus prognosztikai jelentősége az akut myeloid leukaemia kezelésében: centrumunk eredményei. *Orvosi Hetilap* 2004; 4:167-172.
5. Feldman EJ, Brandwein J, Stone R, et al. Phase III Randomized Multicenter Study of a Humanized Anti-CD33 Monoclonal Antibody in Combination With Chemotherapy, Versus Chemotherapy Alone in Patients With Refractory or First-Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:4110-4116.
6. Jurcic JG, Deblasio T, Dumont L, et al. Molecular remission induction with retinoic acid and anti-CD33 monoclonal antibody HuM195 in acute promyelocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2000; 6:372-380.
7. Pagano L, Fianchi L, Cairra M, et al. The role of Gemtuzumab Ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia patients. *Oncogene* 2007; 26:3679-3690.
8. Leone G, Rutella S, Voso MT, et al. In vivo priming with granulocyte colony-stimulating factor possibly enhances the effect of gemtuzumab-ozogamicin in acute myeloid leukemia: results of a pilot study. *Haematologica* 2004; 89:634-636.
9. Raza A, Fenaux P, Erba H, et al. Preliminary analysis of a randomized phase 2 study of the safety and efficacy of 1 vs 2 doses of Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) in patients with high risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100:Abstr.3140.
10. Larson RA, Sievers EL, Stadmauer EA, et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer* 2005; 104:1442-1452.
11. Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia* 2007; 21:66-71.
12. Sievers EL, Larson RA, Stadmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001; 19:3244-3254.
13. Leopold LH, Berger MS, Cheng SC, et al. Comparative efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin monotherapy and high-dose cytarabine combination therapy in patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003; 1:220-225.
14. Amadori S, Suciú S, Stasi R, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as single-agent treatment for frail patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-15B, a phase 2 study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Leukemia Groups. *Leukemia* 2005; 19:1768-1773.
15. Van der Heiden PL, Jedema I, Willemze R, Barge RM. Efficacy and toxicity of gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2006; 76:409-413.
16. Arcenci RJ, Sande J, Lange B, et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in pediatric patients with advanced CD33+ acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106:1183-1188.
17. Stone RM, Moser B, Schulman P, et al. A dose escalation and phase II study of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) with high-dose cytarabine (HiDAC) for patients (pts) with refractory or relapsed acute myeloid leukemia (AML): CALGB 19902. *Blood* 2004; 104:Abstr.873.
18. Chevallier P, Roland V, Mahe B, et al. Administration of mylotarg 4 days after beginning of a chemotherapy including intermediate-dose aracytin and mitoxantrone (MIDAM regimen) produces a high rate of complete hematologic remission in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2005; 29: 1003-1007.
19. Chevallier P, Delaunay J, Turlure P. Long-term disease-free survival after gemtuzumab, intermediate-dose cytarabine, and mitoxantrone in patients with CD33(+) primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. 2008; 26(32):5192-7.
20. Venugopal P, Gregory SA, Raza A, et al. Phase II study of Gemtuzumab Ozogamycin (Mylotarg) combined with intensive induction chemotherapy using high dose ara-C and mitoxantrone followed by amifostine in poor prognosis acute myeloid leukemia: preliminary results. *Blood* 2002; 100:Abstr.1323.
21. Alvarado Y, Tsimberidou A, Kantarjian H, et al. Pilot study of Mylotarg, idarubicin and cytarabine combination regimen in patients with primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51:87-90.
22. Tsimberidou A, Cortes J, Thomas D, et al. Gemtuzumab ozogamicin, fludarabine, cytarabine and cyclosporine combination regimen in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2003; 27:893-897.
23. Estey EH, Thall PF, Giles FJ, et al. Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous- infusion, high-dose cytosine arabinoside. *Blood* 2002; 99:4343-4349.
24. Kell WJ, Burnett AK, Chopra R, et al. A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2003; 102:4277-4283.
25. Candoni A, Martinelli G, Toffoletti E. Gemtuzumab-ozogamicin in combination with fludarabine, cytarabine, idarubicin (FLAI-GO) as induction therapy in CD33-positive AML patients younger than 65 years. *Leuk Res* 2008; 32(12):1800-8.
26. Amadori S, Suciú S, Willemze R, et al. Sequential administration of gemtuzumab ozogamicin and conventional chemotherapy as first line therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: a phase II study (AML-15) of the EORTC and GIMEMA leukemia groups. *Haematologica* 2004; 89:950-956.
27. Fianchi L, Pagano L, Leoni F, et al. Gemtuzumab ozogamicin, cytosine arabinoside, G-CSF combination (G-AraMy) in the treatment of elderly patients with poor-prognosis acute myeloid leukemia. *Annals of Oncology* 2008; 19:128-134.
28. Paietta E. Expression of cell-surface antigens in acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:369-385.
29. Takeshita A, Shinjo K, Naito K, et al. Efficacy of gemtuzumab ozogamicin on ATRA- and arsenic-resistant acute promyelocytic leukemia (APL) cells. 2005; 8:1306-11.
30. Takeshita A, Shinjo K, Naito K, et al. Two patients with all-trans retinoic acid-resistant acute promyelocytic leukemia treated successfully with gemtuzumab ozogamicin as a single agent. *Int J Hematol* 2005; 82:445-448.
31. Petti MC, Pinazzi MB, Diverio D, et al. Prolonged molecular remission in advanced acute promyelocytic leukaemia after treatment with gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg CMA-676). *Br J Haematol* 2001; 115:63-65.
32. Estey EH, Giles FJ, Beran M, et al. Experience with gemtuzumab ozogamycin ('mylotarg') and all-trans retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2002; 99:4222-4224.
33. Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004; 104:1995-1999.
34. McKoy JM, Angelotta C, Bennett CL, et al. Gemtuzumab ozogamicin associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): an overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Leuk Res* 2007; 31(5):599-604.
35. Bunjes D, Buchmann I, Duncker C, et al. Rhenium 188-labeled anti-CD66 (a, b, c, e) monoclonal antibody to intensify the conditioning regimen prior to stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: results of a phase I-II study. *Blood* 2001; 98:565-572.
36. Kotzerke J, Bunjes D, Scheinberg DA. Radioimmunoconjugates in acute leukemia treatment: the future is radiant. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(12):1021-6.
37. Burke JM, Caron PC, Papadopoulos EB, et al. Cytoreduction with iodine-131-anti-CD33 antibodies before bone marrow transplantation for advanced myeloid leukemias. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:549-556.

Vásároljon a Semmelweis Kiadó honlapjáról!



A KATASZTRÓFA- FELSZÁMOLÁS EGÉSZSÉGÜGYI ALAPJAI

Szerkesztette:
Dr. Major László



Gyakorlati allergológia

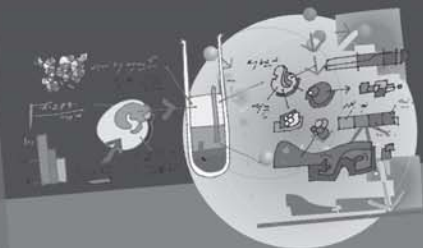
szerkesztette
Temesvári Erzsébet
Kárpáti Sarolta



 Semmelweis Kiadó

Klinikai laboratóriumi vizsgálatok és paraméterek

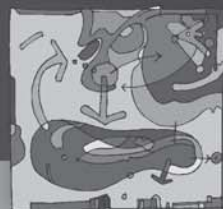
szerkesztette:
Szabó Antal



 Semmelweis Kiadó

GYERMEK- ENDOKRINOLÓGIA

szerkesztette:
Péter Ferenc



 Semmelweis Kiadó

**POSZTER
BOX**

Digitális műhely

A Semmelweis Egyetem központjában!
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET, 1. emelet,
a büfével szemben
tel: 459-1500/56218, 06 20 374-0160
e-mail: bralaj@net.sote.hu

LEGENDUS
Könyvesbolt

Budapest, Nagyvárad tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET Aula
Tel., Fax: 210-4408

EOK
Könyvesbolt

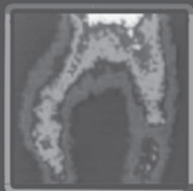
Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60000



www.semmelweiskiado.hu

internet könyváruház
info@semmelweiskiado.hu

Gyermek- radiológiai esetek



szerkesztette

Kis Éva



Gyermek- urológia



szerkesztette
Merksz Miklós



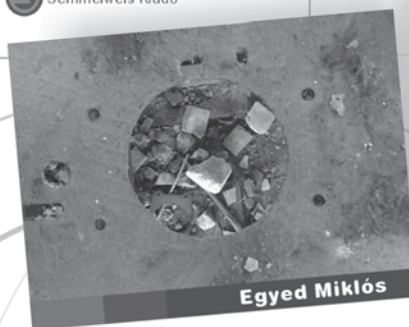
Semmelweis Kiadó



COELIAKIA A közös kihívás

szerkesztette:
Juhász Márk

Semmelweis Kiadó



Egyed Miklós

A vasanyagcsere és betegségei

Semmelweis Kiadó

Szerkesztette:
Lakatos Péter, Takács István

Pajzsmirigy- betegségek a gyakorlat oldaláról

Semmelweis Kiadó

POLICISZTÁS OVARIUM SZINDRÓMA

szerkesztette:
LAKATOS PÉTER, SPEER GÁBOR



Semmelweis Kiadó

www.semmelweiskiado.hu



internet könyvtárház
210-4408
info@semmelweiskiado.hu

Monoklonális antitestek a non-Hodgkin-lymphomák kezelésében

Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin-lymphomas

Demeter Judit

ÖSSZEFOGLALÁS A non-Hodgkin-lymphomák 90%-a B-sejtes fenotípusú. A betegek kezelésében a monoklonális ellenanyag kezelés elérhetővé válása forradalmi változás. Az első monoklonális antitest a rituximab volt, mely egy CD20-ellenes monoklonális antitest, s amelyet az FDA eredetileg relabált, vagy refrakter mérsékelt malignitású (indolens), vagy follicularis CD20+ non-Hodgkin-lymphoma kezelésére törzkönyvezett. Az eddigi legátütőbb kezelési sikereket a rituximab (MabThera) azonban végül is nem follicularis lymphomában, hanem – kemoterápiával kombináltan adva – diffúz nagy B-sejtes lymphomában érte el. Gyakorlatilag minden CD20+ lymphomában kitűnő, illetve a korábbinál jobb kezelési eredményeket érhetünk el rituximab alkalmazásával. A monoklonális CD20-ellenes antitest radioizotóppal való konjugálása egy olyan lépés, ami által a szer nemcsak a CD20+ daganatos sejtet, de a környezetében levő, a CD20 antigént nem hordozó sejteket is pusztítja. Az ibritumomab tiuxetan (Zevalin) törzkönyvi javallata follicularis lymphomában már nemcsak a relabáló vagy terápiarezisztens betegség, hanem konszolidációs kezelésként is adható remisszióindukciós kezelés után, előzőleg kezelésben nem részesült, follicularis lymphomában szenvedő betegeknek. A B-sejtes, mérsékelt malignitású non-Hodgkin-lymphomák közé tartozó enteritász a leggyakoribb leukaemiaféleség, a krónikus lymphoid leukaemia (CLL) is. Ezen betegségben a prognózis igen nagy mértékben a betegség intrinsic genetikai tulajdonságaitól függ. Az eddigi kemoterápiás próbálkozások, különösen a purin nukleozid analógok számos tekintetben előrelépést jelentettek az alkilálószerekhez képest, de az ösztülélés tekintetében nem volt lényeges előrelépés. A monoklonális antitestek a CLL-s beteg számára is új korszakot jelenthetnek, az alemtuzumab (CD52 ellenes monoklonális antitest) éppen azon betegek számára jelenthet előnyt, akikben a betegség genetikai sajátosságai folytán purinanalógokkal szemben rezisztens. A legújabb eredmények szerint pedig a jelenleg standardnak számító fludarabin-cytosan kezelés anti-CD20 monoklonális antitesttel, rituximabmal való kiegészítése túlélési előnyt nyújthat CLL-ben.

KULCSSZAVAK rituximab, alemtuzumab, Zevalin, follicularis lymphoma, diffúz nagy B-sejtes lymphoma

SUMMARY Ninety percent of non-Hodgkin-lymphomas are of B-cell phenotype. The availability of monoclonal antibodies in their treatment is of fundamental importance. Rituximab was the first monoclonal antibody approved by the FDA. Rituximab is a monoclonal antibody against the CD20 antigen, approved by the FDA originally for the treatment of relapsing or refractory low grade (indolent) or follicular non-Hodgkin-lymphoma. Nevertheless, rituximab achieved its most basic success not in follicular lymphoma, but – when combined with chemotherapy- in diffuse large B-cell lymphoma. Since the availability of rituximab, treatment results have improved in virtually all B-cell lymphoma subtypes. Conjugation of the antiCD20 monoclonal antibody with a radioisotope is a step by which not only the CD20+ tumor cells, but also the neighbouring CD20- negative tumour cells are destructed. Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) has been approved originally for relapsing or treatmentresistant follicular lymphoma, but now it can be given already as consolidation treatment following remission induction in previously untreated follicular lymphoma patients as well. Chronic lymphocytic leukemia belongs to the low grade non-Hodgkin-lymphomas. In this disorder prognosis greatly depends on the intrinsic genetical characteristics of the disease. Treatment with purine nucleoside analogues certainly is a step forward as compared with alkylating agents, but these drugs did not improve overall survival. Monoclonal antibodies open a new era in the treatment of CLL patients. Alemtuzumab (monoclonal anti-CD52 antibody) is suitable for the treatment of those CLL patients, whose disease is resistant to purin nucleoside analogues because of certain genetical characteristics of the disease. According to the newest results completion of the standard fludarabin-cytosan chemotherapy with rituximab offers survival advantage for our CLL patients.

KEY WORDS rituximab, alemtuzumab, Zevalin, follicular lymphoma, diffúz large B-cell lymphoma

Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Demeter Judit
1083 Budapest,
Korányi Sándor utca 2/a
E-mail:
demjud@bel1.sote.hu

Rövidítések

ADCC	antitest dependens celluláris cytotoxicitás
CDC	komplement dependens celluláris cytotoxicitás
CLL	krónikus lymphoid leukaemia
CMV	citomegalovírus
CHOP	cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison
CR	komplett remisszió
CVP	cyclofoszfamid, vincristin, prednison
DHAP	dexametazon, cytosin-arabinosid, cisplatin
DLBCL	diffúz nagy B-sejtes lymphoma
EFS	eseménymentes túlélés
FCM	fludarabin, cyclophosphamid, mitoxantron

FDA	Food and Drug Administration
FISH	fluorescens in situ hibridizáció
HSCT	hemopoetikus őssejt-transzplantáció
NHL	non-Hodgkin-lymphoma
OS	össztúlélés
PCR	polimeráz láncreakció
PET	pozitron emissziós tomográfia
PFS	progressziómentes túlélés
R-	Rituximab tartalmú kezelés
RIC	redukált intenzitású kondicionáló kezelés
RIT	radioimmunoterápia
TBI	teljestest-besugárzás
Z-BEAM	Zevalin, BCNU, etoposid, cytosin-arabinosid, melphalan

Bevezetés

A lymphomák több mint 90%-a az ún. non-Hodgkin-lymphoma csoportba tartozik, míg az esetek kb. 10%-a Hodgkin-lymphoma. A non-Hodgkin-lymphomák közé tartozó entitások igen heterogének, B- és T-sejtes tumorokkal állunk szemben, amelyek patogenezise növekedési mintázata, klinikai tünetei és a kezelésre adott válasza igen heterogén. A betegség kimenetele függ a szövettani altípustól, a tumor sajátosságaitól, a beteg immunrendszerének jellemzőitől és az alkalmazott kezeléstől.

A non-Hodgkin-lymphomák 90%-a B-sejtes fenotípusú. A B-sejtes lymphomák kórlefordulása változó, egy részük indolens, a sejtek proliferációs rátája kicsi, a tumor lassan nő, de gyógyíthatatlan. Ezzel szemben más B-sejtes lymphomák agresszívek, vagy nagyon agresszívek, a kórlefordulás kezeletlen esetben igen gyorsan fatális, viszont ezek a betegségek gyakran gyógyíthatóak.

B-sejtes non-Hodgkin-lymphomákban a monoklonális ellenanyag kezelés elérhetővé válása forradalmi változás. Míg a kemoterápia mellékhatásai a kezelés nem szelektív voltának következményei, addig a célzott monoklonális antitest kezelés hatására ideális esetben csak a daganatsejtek károsodnak, a kezelésnek nincsen általános toxikus mellékhatása. A monoklonális antitestek hatásmechanizmusa az ellenanyag típusától és a célantigéntől is függ. Használhatjuk a monoklonális antitestet önmagában, kemoterápiával kombinálva, konjugátlanul vagy toxinhoz, illetve izotóphoz konjugáltan.

Az első monoklonális antitest, amelyet az FDA törzskönyvezett, a rituximab volt. A rituximab egy CD20 ellenes monoklonális antitest, amelyet az FDA 1997. november 26-án relabált vagy refrakter mérsékelt malignitású (indolens), vagy follicularis CD20+ non-Hodgkin-lymphoma kezelésére törzskönyvezett. Az eddigi legátütőbb kezelési sikereket a rituximab (MabThera) azonban végül is nem follicularis lymphomában, hanem – kemoterápiával kombinálva adva – diffúz nagy B-sejtes lymphomában érte el. Gyakorlatilag minden CD20+ lymphomában kitűnő, illetve a korábbinál jobb kezelési eredményeket érhetünk el rituximab alkalmazásával.

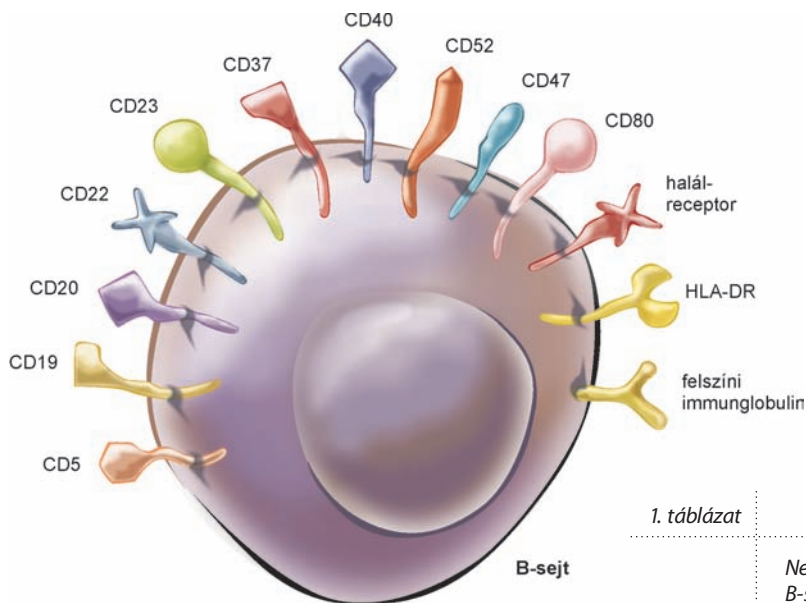
A monoklonális antitest radioizotóppal való konjugálása egy olyan lépés, ami által a szer nemcsak a CD20+ daganatos sejtet, de a környezetében levő, a CD20 antigént nem hordozó sejteket is pusztítja. Az ibritumomab tiuxetan (Zevalin) törzskönyvi javallata follicularis lymphomában ezen felül már nemcsak a relabáló vagy terápia-

piarezisztens betegség, hanem konszolidációs kezelésként is adható remisszió-indukciós kezelés után, előzőleg kezelésben nem részesült, follicularis lymphomában szenvedő betegeknél (1).

A B-sejtes, mérsékelt malignitású non-Hodgkin-lymphomák közé tartozó entitás a leggyakoribb leukaemia-féleség, a krónikus lymphoid leukaemia (CLL) is. Ezen betegségben a prognózis igen nagymértékben a betegség intrinsic genetikai tulajdonságaitól függ. Az eddigi kemoterápiás próbálkozások, különösen a purin nukleozid analógok számos tekintetben előrelépést jelentettek az alkilálószerekhez képest, de az össztúlélés tekintetében nem volt lényeges előrelépés. A monoklonális antitestek a CLL-s beteg számára is új korszakot jelenthetnek, az alemtuzumab (CD52 ellenes monoklonális antitest) éppen azon betegek számára jelenthet előnyt, akikben a betegség genetikai sajátosságai folytán purin analógokkal szemben rezisztens (2). A legújabb eredmények szerint pedig a jelenleg standardnak számító fludarabin-cytosan kezelés anti-CD20 monoklonális antisszonnal, rituximabbal való kiegészítése túlélési előnyt nyújthat CLL-ben.

A monoklonális antitestek használatának alapja B-sejtes lymphomákban

A monoklonális antitestkezelés feltétele, hogy a megcélzott antigén csak a daganatos sejt felszínén legyen jelen, de ott viszont nagy sűrűségben. Fontos továbbá, hogy az antigén stabilan a membránhoz kötődjön (ne váljon le, ne internalizálódjon), szerkezete ne módosuljon, a sejtciklusban pedig lehetőleg fontos szerepe legyen. A B-sejt felszínén számos olyan sejtfelszíni antigén van, amely szóba jöhet, mint a monoklonális antitestkezelés targetje (1. ábra). A B-sejt érés során a B-sejteken bizonyos olyan sejtfelszíni antigének jelennek meg, amelyeket a sejtek a terminális differenciálódás során elveszítenek. A lymphomasejteken megjelenő sejtfelszíni antigének szinte mindig jelen vannak a daganatos sejtek nem malignus megfelelőin is. Így pl. a CD20 egy transzmembrán kalciumcsatorna, amely a B-sejt-aktivációban, proliferációban és differenciációban is szerepet játszik. A CD20 antigén a B-sejt-érés során először a preB-sejteken jelenik meg és a differenciációs stádiumban levő sejteken is jelen van, de a terminálisan differenciált plazmasejtekről már hiányzik (2. ábra). A B-sejtek ezen sajátossága teszi lehetővé, hogy a fiziológi-



1. ábra

Sejtfelszíni antigének a B-sejt felszínén.
A B-sejt felszínén számos olyan sejtfelszíni antigén van, amely szóba jöhet, mint a monoklonális antitestkezelés targetje. A CD5 antigén jelenléte a B-sejtek felszínén a lymphoma szövettani típusától függően változik (43).

ás ellenanyagképződés megmaradjon és elősegíti a normális B-sejtek regenerációját anti-B-sejt kezelést követően, így enyhítve a kezelés immunosuppresszív hatását. A rituximab törzskönyvezését követő évtizedben intenzív kutatás indult más, terápiásan szóba jövő monoklonális antitestek kifejlesztésére (1. táblázat).

Rituximab

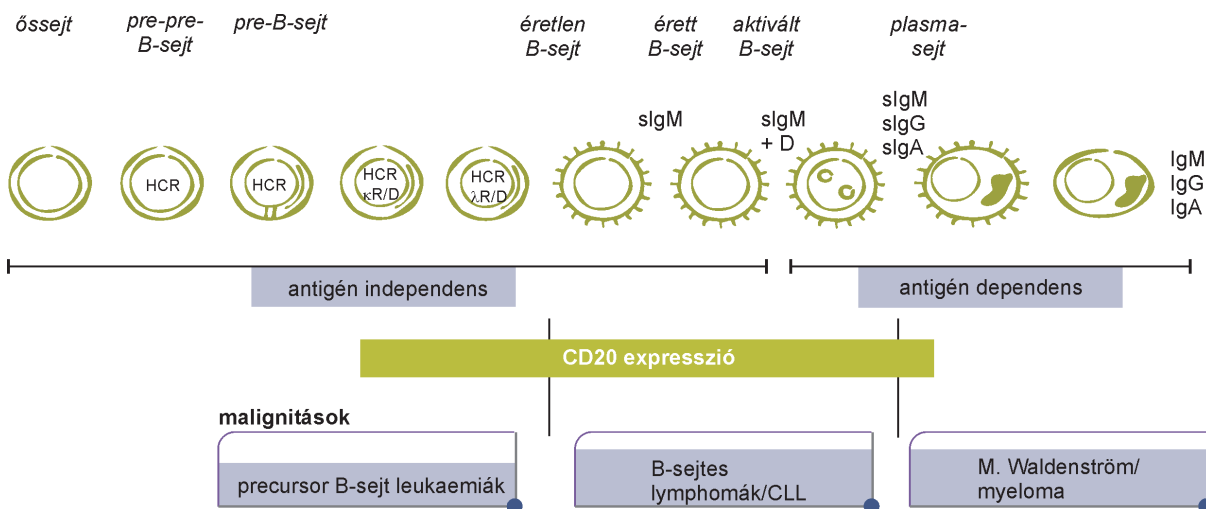
Hatásmechanizmus. A rituximab hatásában két fő immunológiai mechanizmus vesz részt, egyrészt a komplementdependens celluláris citotoxicitás (CDC), másrészt az antitestdependens celluláris citotoxicitás (ADCC) (3. ábra). Míg az in vitro CDC nem korrelál a klinikai vá-

1. táblázat

Nem konjugált monoklonális antitestek B-sejtes lymphomákban

ELLENANYAG	CÉL-ANTIGÉN	KLINIKAI STÁTUSA
rituximab (MabThera)	CD20	forgalomban
alemtuzumab (MabCampath)	CD52	forgalomban
ibritumomab tiuxetán (Zevalin)	CD20	forgalomban
human, vagy humanizált anti-CD20 antitestek	CD20	fázis I-II. vizsgálatok
luminiximab	CD23	fázis III. vizsgálat
antiTRAIL	DRD	fázis I-II. vizsgálatok
bevacizumab	VEGF	fázis III. vizsgálat
galiximab	CD80	fázis II-III. vizsgálatok
epratuzumab	CD22	fázis II. vizsgálat

TRAIL tumornecrosis faktor related apoptosis indukáló ligand
DRD death receptor domén
VEGF vascularis endothelialis growth factor



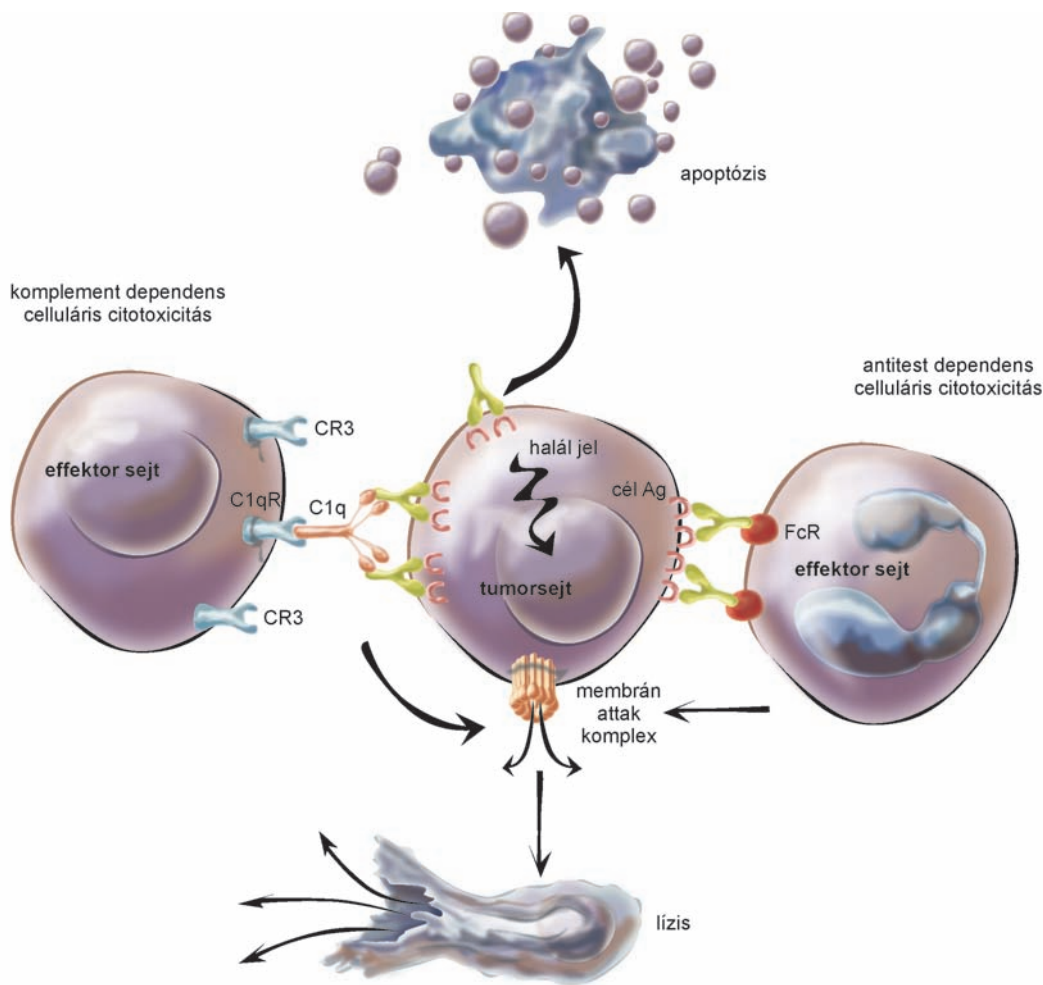
2. ábra

A CD 20 antigén, mint az immunterápia célpontja

lasszal (3, 4), addig az ADCC és a monoterápiában adott rituximab hatásossága közt összefüggést találtak (5). Ez utóbbinak az a magyarázata, hogy az effektor sejteken lévő Fc-receptornak két allélja van, és közülük az egyik nagyobb affinitással kötődik az IgG1-hez és a rituximabhoz, ezáltal a rituximab monoterápiára adott válasz kifejezettebb (4, 5). Azonban, ha a rituximabot kemoterápiával kombinálva alkalmazzuk, úgy az Fc-receptor dimorfizmusa már nem játszik szerepet a hatásosság mértékében (6). A fentiekén túlmenően in vitro adatok bizonyítják, hogy a rituximab szinergista hatását a fludarabinnal, doxorubicinnal és más kemoterápiás szerekkel is (7, 8). A rituximab (MabThera) törzskönyvezett javallatait a 2. táblázat tartalmazza.

A rituximab-kezelés biztonságossága, lehetséges mellékhatásai. A rituximab-kezelés biztonságossága elsősorban az infúzió toxicitásával függhet össze, ez valamennyi monoklonális antitestkezelés közös sajátossága. Az iv. adott infúziós kezelés során, majd az utána következő néhány órában fordulhatnak elő mellékhatások, de általában, ha van is ilyen mellékhatás, akkor az főleg csak az első infúzió során jelentkezik. Láz, hidegrázás, hányinger, bőrviz-

ketés, köhögés, fáradékonyság, vérnyomás-csökkenés fordulhatnak elő. A tünetek részben a citokinfelszabadulási szindróma (citokin-release szindróma) következményei. A tünetek intenzitása a keringésben levő malignus sejtek számával is összefügg. Igen ritkán fordulhat elő súlyosabb toxicitás, mint bronchusspasmus vagy angioedema nagy keringő fehérvérsejtszámmal rendelkező betegen. A rituximab infúzió a megfelelő kötelező antihisztamin előkészítés után adva általában nagyon jól tolerálható, ezért az újabb közlések javaslata szerint az infúziót jól toleráló betegeken a későbbi ciklusokban az infúzió lényegesen rövidebb idő (pl. 2 óra) alatt is beadható. A kezelés eredményeképpen a CD20+ B-lymphocyták száma a vérben, a csontvelőben és a nyirokcsomókban gyorsan csökken. Az irodalmi adatok szerint rövid rituximab-kezelés nem okoz immunhiányt. Ezt az eleve szekunder immundeficienciában szenvedő betegeinknél nehéz értelmezni, természetesen jelentős szekunder immunhiány van, de a fertőzések iránti hajlam a rituximab-kezelteken általában nem fokozott. Megemlítjük, hogy a hepatitis-B-vírus reaktiválódhat rituximab-kezelés során, tehát megelőző antivirális kezelés, illetve hepatológiai konzultáció szükségesek.



3. ábra

A monoklonális antitestek feltételezett hatámechanizmusa (43)

2. táblázat

A forgalomban levő monoklonális antitestek törzskönyvezett javallatai és a rituximab törzskönyvben nem szereplő, de bizonyítottan előnyös alkalmazási indikációi

RITUXIMAB (MABTHERA)

- ▶ III-IV. stádiumú follicularis lymphoma elsővonalbeli kezeléseként kemoterápiával kombinálva
- ▶ Relabáló/refrakter follicularis lymphomában fenntartó kezelésként, korábban már MabTherával kezelt vagy MabThera nélkül csak kemoterápiában részesülő betegeken
- ▶ III-IV. stádiumú follicularis lymphoma kemorezisztens vagy többször recidiváló eseteiben monoterápiaként
- ▶ Diffúz nagy B-sejtes lymphomában CHOP kemoterápiával kombinálva
- ▶ Krónikus B-sejtes lymphoid leukaemia elsővonalbeli kezeléseként kemoterápiával kombinálva

- ▶ Köpenysejtes lymphomában kemoterápiával kombinálva
- ▶ Nodális marginalis zóna lymphoma és splenikus marginalis zóna lymphoma eseteiben
- ▶ CD20+ B-sejtes akut lymphoid leukaemiában a kemoterápia kiegészítéseként
- ▶ Posttranszplantációs limfoproliferatív betegségben*
- ▶ Autoimmun hemolitikus anémia és immun-thrombocytopenia konvencionális kezelési módokra refrakter eseteiben

ALEMTUZUMAB (MABCAMPATH)

- ▶ Krónikus B-sejtes lymphoid leukaemia kezelésére azoknál a betegeknél, akik számára a fludarabin kombinációs kemoterápia nem megfelelő

⁹⁰Y IBRITUMOMAB-TIUXETANNAL (ZEVALIN)

- ▶ Rituximabbal kezelt visszaeső vagy terápiareszisztens follicularis lymphoma eseteiben
- ▶ Előzőleg nem kezelt, follicularis lymphomában szenvedő betegeken remisszió indukciót követően fenntartó kezelésként

Az izotóppal konjugált monoklonális antitest

Az izotóppal konjugált monoklonális antitest kezelés hatásmechánizmusa. A radioimmunoterápia (RIT) során a CD20-ellenes monoklonális antitestet egy kelátképző szer segítségével radioizotóphoz konjugálják. Kétféle CD20-ellenes monoklonális radioizotóp kezelés létezik, az egyik a yttrium-90-hez (⁹⁰Y) konjugált ibritumomab tiuxetán (Zevalin), a másik pedig a tositumomabhoz konjugált jód-131 (¹³¹I). Európában, illetve hazánkban a Zevalin van törzskönyveztve.

A yttrium-90 béta-sugárzó izotóp, amelynek hatótávolsága 5 mm, mely elegendő ahhoz, hogy nemcsak a monoklonális antitesthez közvetlenül kötő tumorsejteket, hanem a közvetlen környezetükben lévő jelöletlen sejteket is elpusztítsa („keresztűtű hatás”). Igen nagy előnye, hogy az alkalmazott sugárzás nem lép ki a testből, mivel az yttrium-90 tiszta béta-sugárzó izotóp, így a környezetre nézve ez a kezelési mód nem káros.

Az izotóppal konjugált monoklonális antitest kezelés biztonságossága, lehetséges mellékhatásai. Tekintettel arra, hogy a környezetre nézve a radioizotóppal konjugált kezelési mód nem káros, a Zevalin-kezelést ambulánsan adjuk, betartva az izotópkezeléssel kapcsolatos előírásokat. Fő mellékhatása a reverzibilis és általában előre megjósolható mértékű csontvelő-toxicitás, mely általában jól kezelhető. Különleges sajátosság, hogy a granulocytá- és thrombocytaszám mélypontja később jelentkezik, mint a kemoterápiával kezelt betegeken: általában 6-8 héttel a kezelés után észleljük a mélypontot. A Zevalin infúzió alkalmazása során nem hematológiai jellegű általános tünetek (asthenia, pyrexia, influenzaszerű tünetegyüttes) előfordulhatnak. E tünetek általában enyhe-mérsékelt súlyosságúak.

Alemtuzumab

Hatásmechánizmus. Az alemtuzumab egy rekombináns humanizált, CD52 ellenes monoklonális antitest. A CD52 antigén egy olyan sejtfelszíni fehérje, amelynek expressziója a legtöbb normális, valamint malignus B- és T-lymphocytán erős, viszont a hemopoetikus őssejteken nincsen jelen. Az alemtuzumab hatásában egyrészt a komplementdependens celluláris citotoxicitás (CDC), másrészt az antitest dependens celluláris citotoxicitás (ADCC), valamint az apoptózis játszanak szerepet.

Az alemtuzumab-kezelés biztonságossága, lehetséges mellékhatásai. Az alemtuzumab eredeti törzskönyvi alkalmazási módja az antihisztammal és paracetamollal előkezelt betegen végzett fokozatos dóziseszkáláció (3 mg, 10 mg, majd 30 mg) után heti háromszor iv. adott 2 órás infúzió, azonban egyértelmű adatok bizonyítják, hogy a sc. alkalmazva azonos adagokat kevesebb a mellékhatás. A kezelést antibakteriális és antivirális védelemben kell végezni, de még így is kialakulhatnak súlyos fertőzések, amelyek közül a cytomegalovírus fertőzés reaktiválódását kell kiemelni. A CMV-reaktiváció korai felismerése akkor lehetséges, ha minden ismeretlen eredetű lázas állapot esetén késedelem nélkül CMV-PCR vagy „early antigén” meghatározást történik. Pozitív PCR és/vagy aktív CMV-betegségre utaló tünetek esetén a kezelést félbe kell szakítani és iv. gancyclovir kezelést kell alkalmazni. A lehetséges hematológiai mellékhatások közül a súlyos neutropenia pegfilgrastimmal biztonságosan megelőzhető, maga a thrombocytopenia nem jelent kezelési ellenjavallatot. Jól kiválasztott betegpopulációban, megfelelő előkezelés mellett a tapasztalatok jók. A heti háromszor ambulánsan alkalmazott alemtuzumab kezelés igen nagy odafigyelést, szoros betegkövetést és a beteg részéről is jó együttműködési készséget igényel.

A monoklonális antitest kezelés eredményei a főbb lymphoma-entitásokban

Follicularis lymphoma (FL)

Immunkemoterápia a follicularis lymphoma iniciális kezelésében. Bizonyított, hogy a rituximab-CVP, a rituximab-CHOP kezelés, illetve még két másik, rituximabbal kombinált kemoterápiás protokoll lényeges előnyt jelentett a rituximab nélküli kemoterápiához képest komplett remissziós arány (CR) és progressziómentes túlélés (PFS) szempontjából, míg az össztúlélésben (OS) csak a doxorubicin-tartalmú kezelések esetében tudták ezt az előnyt bizonyítani (9-13). A rituximabbal kombinált CVP (R-CVP) kezelésben részesülő betegeken a válaszadók és a komplett válaszadók aránya is szignifikánsan nagyobb, mint a CVP-vel kezelt betegeken (13) (3. táblázat). Már a 30 hónapos nyomonkövetéskor leírták, hogy a progressziómentes túlélés több mint kétszer hosszabb az R-CVP-vel kezelt betegcsoportban, 53 hónapos medián nyomonkövetés után viszont a legújabb adatok szerint egyértelmű, hogy az R-CVP-vel kezelt betegeken a 4 éves túlélés gyakorisága is szignifikánsan nagyobb (14).

Rituximab fenntartó kezelés follicularis lymphomában. A rituximabbal kombinált kemoterápia ellenére is igaz, hogy a follicularis lymphomában a betegség relapszus hajlama töretlen, ezért több vizsgálat irányul arra, hogy a rituximab fenntartó kezelés előnyét bizonyítsa. Úgy tűnik, hogy a rituximab fenntartó kezelés megnyújtja a progressziómentes túlélést, de általánosságban a fenntartó kezelés optimális adagja és tartama még nem eldöntött. Hazánkban a HUSOM elnevezésű multicentrikus vizsgálat is erre a kérdésre irányul. Jelenleg hazánkban relabáló

follicularis lymphomában a rituximab fenntartó kezelést a törzskönyvezett indikáció, ez háromhavonta adott rituximab infúziós kezelést jelent 2 éven át. A rituximab fenntartó kezelés hatásosságát előrehaladott follicularis lymphomás betegeken rituximab tartalmú indukciós kezelést követően a jelenleg is zajló PRIMA vizsgálat fogja egyértelműen tisztázni (15).

Follicularis lymphoma relapszus. A rituximab szerepét a remisszió indukcióban, illetve a fenntartó kezelésben, relabáló, illetve rezisztens follicularis lymphomában olyan esetekben vizsgálták, ahol a beteg korábban nem részesült sem antracyclin, sem rituximab-kezelésben (16). CHOP versus R-CHOP kezelést követően a komplett vagy parciális remisszióba kerülő betegek 2 éven át 3 havonta részesültek rituximab-kezelésben. Az R-CHOP-vel kezelt betegeken a válaszadók, ezen belül a komplett válaszadók aránya szignifikánsan nagyobb volt, mint a CHOP-vel kezelt betegeken. A medián progressziómentes túlélés tartama is nagyobb volt R-CHOP esetén, majd a rituximab fenntartó kezelésben részesülők medián progressziómentes túlélése a 2. randomizációtól számítva mind a CHOP-vel, mind az R-CHOP-vel kezelt betegeken megnőtt.

Zevalin-kezelés relabáló, illetve refrakter follicularis lymphoma kezelésében. Follicularis lymphoma második vonalbeli kezelésében az allogén őssejt-transzplantáció hosszabb betegségmentes túlélést biztosíthat, de csak a betegek kis részének van megfelelő donora. Az életkor és a kisértő betegségek is nagymértékben limitálhatják a transzplantációs aktivitást. A CD20 monoklonális antitesttel kombinált radioizotóp-kezelés egy hatásos másodvonalbeli kezelési lehetőség mérsékelt malignitású non-Hodgkin-lymphomában, így follicularis lymphomában, mely rendkívül radioszenzitív (17). Nagy betegcsoportban vizsgálva Zevalinnal kezelt relabáló follicularis lymphomában

3. táblázat

Randomizált vizsgálatok a kemoterápia versus rituximab + kemoterápia kezelés eredményeinek összehasonlítására follicularis lymphomában

SETTING	VÁLASZADÓK ARÁNYA (%)	KOMPLETT REMISSZIÓS ARÁNY (%)	ESEMÉNYMENTES TULÉLÉS	PROGRESSZIÓIG ELTELT IDŐ	ÖSSZTULÉLÉS
ELSŐVONALBELI KEZELÉS					
Marcus, et al, 2005 R-CVP CVP	81 57**	41 10**	27 (hó) 7 (hó)	32 (hó) 15 (hó)**	Nincs különbség
Hiddemann, et al, 2003 R-CHOP CHOP	97 90	20 17	68 (hó) 21 (hó)**	50 (hó) 15 (hó)**	Nem analizáltak
Salles, et al, 2004 R-CHVP-Ifn CHVP-Ifn	Nem analizáltak	79 63**	Nem értelm.	Nem értelm.	Nem analizáltak
Herold, 2004 R-MCP MCP	85,50 65,5**	42 20**	Nem értelm. 19 (hó)**	Nincs adat	Nem analizáltak
RELABÁLÓ BETEGEK					
Forstpointner, et al, 2004, 2006 R-FCM FCM	79 58**	33 13**	Nem analizáltak	16 (hó) 10 (hó)*	Nem értelmezhető 24 (hó)**

4. táblázat

5 éves túlélési adatok diffúz nagy B-sejtes lymphomában (GELA vizsgálat, Franciaország). A vizsgálat 8 ciklus R-CHOP és 8 ciklus CHOP kezelés eredményességét hasonlította össze idős betegeken (23)

	R-CHOP	CHOP	P-ÉRTÉK
Eseménymentes túlélés EFS 5 éves EFS	3,8 évék 47%	1,1 év	0,00002
Progressziómentes túlélés Medián PFS 5 éves PFS	Nem értékelhető 54%	1 év 30%	<0,00001
Össztúlélés OS 5 éves OS	Nem értékelhető 58%	3,1 év 45%	0,0073

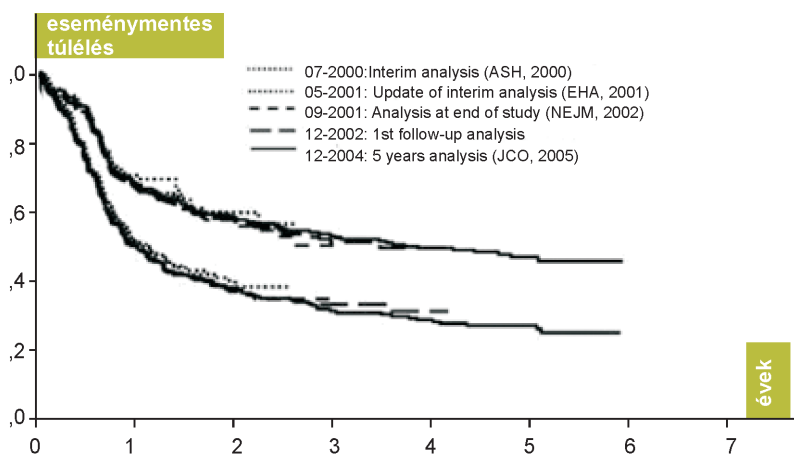
phomás betegeken a progresszióig eltelt idő medián 29,3 hónap volt, a becsült 5 éves túlélés 53% (18). Ez az arány összevethető a nagyadagú kemoterápiát követő autológ őssejt-transzplantáció eredményességével, ahol az 5 éves eseménymentes túlélés 44%, az 5 éves össztúlélés 63% volt (19). A radioizotóp-kezelés a beteg számára annyira minimális terhelést jelent, hogy ezt a lehetőséget különösen idős betegeken idejekorán mérlegelni kell, hiszen nagyon sok kezelési ciklus után az eredmények kevésbé jók, mint másod- vagy maximum harmadik vonalbeli kezelés-ként adva a Zevalint.

Zevalin a follicularis lymphoma konszolidáló kezelésében. A Zevalin konszolidáló kezelés hatékonyságát és biztonságát első vonalbeli kemoterápiára reagáló, follicularis lymphomában szenvedő betegek esetén vizsgálták. A Zevalin-kezelés hatására szignifikánsan nőtt a progressziómentes túlélési idő a kontrollcsoporthoz képest, az indukciós kezelést követő részleges remissziók 77%-a komplett remisszióvá alakult át. Az indukciós kezelések között azonban ritka a ma legelfogadottabbnak számító rituximab-kemoterápia kombináció, ezért az alkalmazási előírás szerint a Zevalin alkalmazásának haszna kemoterápiával kombinált rituximab adását követően nem bizonyított. A legújabb irodalmi adatok szerint a rituximab kombinált kemoterápia után konszolidáló kezelésként adott Zevalin-kezelés eredményei meggyőzőek. Fázis II. vizsgálatok szerint kitűnő eredmény érhető el előrehaladott follicularis lymphomában is rövid immun-kemoterápiás kezelési sorozat (három ciklus R-CHOP), majd kon-

szolidáló kezelésként alkalmazott radioizotóp kezelés és ezt követően négy alkalommal adott rituximab „nyújtott” kezelés hatására (20).

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL)

Éppen amikor az onkohematológusok egyezsége jutottak abban, hogy a leggyakoribb agresszív B-sejtes lymphoma, a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) optimális kezelése a cyclophosphamidot, doxorubicint, vincristint és prednisonot tartalmazó CHOP, kiderült, hogy ennél lényegesen jobb eredmények várhatók minden tekintetben, ha a CHOP kezelést rituximabbal kombináljuk. Ma a DLBCL kezelésében az R-CHOP az aranystandard, ez 60 és 80 év közöttiekben egyértelműen 8 ciklus kezelést jelent (21). A francia vizsgálat és annak utánkötéses vizsgálatai (22, 23) igazolják a jelentős és szignifikáns túlélési előnyt (mind eseménymentes, progressziómentes, illetve össztúlélés tekintetében) amit az R-CHOP a CHOP-val szemben jelent (4. táblázat és 4. ábra). A napi gyakorlat fiatalabb betegeken sem különbözik, az irodalmi adatok ebben a korosztályban szövevényesebb protokollon alapulnak. Tényleges változást hozhatnak a PET-vizsgálatokat is inkorporáló munkák: a két ciklus R-CHOP után végzett ún. interim PET és a kezelés befejezése után végzett PET adatok ismeretében lehet majd néhány év múlva az erre vonatkozó következtetések alapján meghatározni (esetleg csökkenteni) a szükséges kezelési ciklusok számát.



4. ábra

Az R-CHOP kezelést a CHOP kezeléssel összehasonlító francia (GELA) vizsgálat kezelési eredményei az évek folyamán stabilak (22)

Relabáló DLBCL-ben rituximabbal kombinált mentő kezelés (általában R-DHAP) után autolog őssejt-transzplantáció végzendő, ha ezt a biológiai életkor lehetővé teszi. Összességében a DLBCL az esetek 80–85%-ában gyógyítható és ebben a hatalmas eredményben a monoklonális antitest kezelés, a rituximab szerepe döntő.

Krónikus lymphoid leukaemia (CLL)

Ez az onkohematológiában gyakorinak számító betegség ma még gyógyíthatatlan. A konvencionális kezelés (chlorambucil) nem eredményez túlélési előnyt, sőt a purin nukleozid analóg fludarabin sem. A kezelés megkezdésének tekintetében az 1975-ben leírt Rai stádiumok még mindig irányadóak, tehát prognosztikus markerekre továbbra sem alapozunk a kezelés megkezdésére vonatkozó döntést. Ha kezelés szükséges, úgy a betegség genetikai sajátosságait is figyelembe kell vennünk (prognosztikus markerek, ZAP-70 expresszió, FISH-vizsgálatok eredményei). 17 p deléción fennállása esetén a betegség purin nukleozid analóggal, így fludarabinnal szemben refrakter, a várható túlélés jelentősen csökken, így ezekben az esetekben – amennyiben kezelésre szükség van – alemtuzumab kezelés javasolt. Az alemtuzumab ugyanis p53 independens utakon vezet apoptózishoz.

Relabált vagy refrakter CLL-ben (korábban fludarabinnal és alkilálószerekkel kezelt betegek) a válaszadók aránya iv. infúziós alemtuzumab-kezelés esetén 33%, ezen belül néhány százalékban komplett választ is észleltek. Fázis II. vizsgálatokban sc. alkalmazva az alemtuzumabot elsővonalbeli kezelésként a biztonságosság nőtt, a válaszadók aránya 87% volt, a beteg 19%-a komplett választ adott (24). Első vonalbeli kezelésként iv. adott alemtuzumab-kezelés (heti 3x30 mg max. 12 hétig), a progressziómentes túlélés, a válaszadók aránya és a komplett remisszió tekintetében is lényegesen jobb eredményű volt, mint a havonta adott chlorambucil ciklikus monoterápia, a kezelés toxicitását és mellékhatásait elfogadhatónak ítélték (25). Összességében a jelenlegi standard fludarabincitoxan (FC kezeléshez képest) a rituximab hozzáadása a legfontosabb a CLL elsővonalbeli kezelésében, míg progresszió vagy relapszus esetén az alemtuzumab hatásossága meggyőző. A rituximab eredményesen kombinálható bendamustinnal (hazánkban még nem regisztrált kemoterápiás szer), illetve chlorambucillal (rég, jól bevált alkilálószert) is, az összehasonlító vizsgálatok még folynak. Két randomizált fázis III. vizsgálat szerint az R-FC kezelés az FC-hez képest progressziómentes túlélés szempontjából mind kezeletlen, mind korábban már kezelt CLL-es betegekben is hatékonyabb (39,8 hónap vs. 32,2 hónap, $P < 0,0001$).

Elméleti szempontból is igen érdekes lehetőség az alemtuzumab és a rituximab kezelés kombinálása. Az alemtuzumab gyorsan okoz CDC-t, és in vitro a CLL-sejtek többségét elpusztítja, ezzel szemben a rituximab in vitro CDC-ben kevésbé hatásos. A két monoklonális antitest kombinálásának elméleti előnyeit genetikailag kedvezőtlen, nagy rizikójú CLL-s betegek (17p – 11q –, illetve nem mutált IgV_H, áramlási citometriával nézve ZAP-70+ és/vagy CD38+) kezelés előtti vérmintáinak immunológiai vizsgálatával igazolták (26). Alemtuzumab és R-FC

együttes adása mind immunkemoterápiával már előkezelt, mind kedvezőtlen prognózisú, de még kezeletlen CLL-es betegekben is igen hatékony (27, 28).

Köpeny sejt lymphoma (MCL)

A köpenysejt lymphoma bizonyos tekintetben indolens jellemzőket hordoz, ugyanakkor a kórlefolyás sokszor agresszív, és standard kemoterápiával a betegség gyógyíthatatlan. Egy randomizált vizsgálatban az FCM-kezelést rituximabbal kombinált FCM-kezeléssel hasonlították össze. A válaszadók aránya szignifikánsan jobb volt az R-FCM-vel kezelt betegcsoportban, sőt trendszerűen az össz túlélés is hosszabb volt (29). Rituximab fenntartó kezelés mellett a jól reagáló betegek csoportjában a válasz tartama is megnőtt (30). Intenzív kemoterápia, autológ őssejt-transzplantáció és rituximab alkalmazásával érhető el a leghosszabb tartós remisszió (31).

Splenikus marginalis zóna lymphoma (SMZL)

Ebben az entitásban meggyőző adatok igazolják a rituximab-kezelés hatásosságát, részben monoterápiaként 4-8 héten át adott heti egyszeri infúzió formájában, részben fludarabinnal vagy fludarabin-citoxannal kombináltan. A rituximab alkalmazása különösen előnyös olyan nagyon idős betegekben, ahol a splenectomia kockázata jelentősen fokozott, valamint veseelégtelenség esetén. Az esetek 10%-ában diffúz nagy B-sejt transzformáció alakul ki, melynél ugyanúgy R-CHOP kezelés adandó, mint de novo DLBCL-ben (32).

Hajas sejt leukaemia (HCL)

Ezen ritka lymphoma entitásban különösen kis tumor tömeggel, pl. hypoplasticus csontvelővel járó esetekben eredményes a rituximab-kezelés. A rituximabbal 4 héten át, heti 1-szer adott infúzió formájában van a legtöbb tapasztalat, második, illetve harmadik vonalbeli kezelésként, a sc. cladribin, illetve az alfa-interferon kezelés eredménytelensége vagy azokkal szembeni ellenjavallat esetén.

Waldenström-macroglobulinaemia (WM)

Ebben a kórképben a rituximab (monoterápiában) kb. az esetek felében eredményez terápiás választ, a szérum kóros, monoklonális IgM koncentrációjának legalább 50%-os csökkenését. Mivel azonban átmenetileg monoterápiaként növelheti is a szérum IgM-szintjét, ezért hiper-viszkotázisra hajlamos betegeknél önmagában nem is szabad alkalmazni. Nukleozid-analógokkal kombinálva gyakori a gyors, jó hatás. Ezért a IV WM Workshop az elsővonalbeli és az ún. mentő kezeléseket is számon tartja a rituximabot.

Posttranszplantációs lymphoma (PTL)

Több fázis II. vizsgálat is arra utal, hogy poszttranszplantációs limfoproliferatív betegségben a rituximab önmagában, vagy kemoterápiával kombináltan eredményesen alkalmazható (33-35).

A rituximab alkalmazásának lehetőségei hemopoetikus őssejt-transzplantációnál

A rituximabot follicularis lymphomában és köpenysejtes lymphomában, in vivo purging (tehát a tumorsejtektől megtisztító) kezelésként, valamint fenntartó kezelésként is alkalmazták, ígéretes eredményekkel (36, 37). Hasonlóképpen ígéretes eredményeket láttak rituximab peritranszplantációs alkalmazásától agresszív lymphomában (38). Az autológ őssejt-transzplantáció után adott rituximab úgy tűnik, hogy a transzplantációt követően komplett remisszióba kerülő betegek arányát fokozatosan tovább növeli, a relapszusba kerülők arányát pedig csökkenti (39).

Zevalin az autológ/allogén őssejt-transzplantációt megelőző kondicionáló kezelésben

Relabált/refrakter NHL esetén további kezelési lehetőséget nyújt a HSCT, jóllehet az allogén SCT konvencionális myeloablatív kondicionáló kezelésének toxicitása jelentős, autológ SCT-t követően pedig gyakori a relapszus. A radio-immunterápia során a sugárzó izotóp a célsejten és közvetlen környezetében fejt ki hatását, a teljestestbesugárzásnál (TBI) jobban tolerálható, ugyanakkor megfelelő hatékonyságú. Autológ SCT-t megelőzően nagy dózísú kemoterápiával kombinálva a Zevalin-kezelés előnyösnek bizonyult follicularis lymphoma és DLBCL relabált/refrakter eseteiben (Z-BEAM vs. BEAM, Z-BEAM vs. TBI). Vizsgálatok történtek nagy dózísú és eszkalált dózísú ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetannal monoterápiában és kemoterápiával kombinálva autológ, valamint fludarabin tartalmú redukált intenzitású kondicionáló (RIC) kezelésben alkalmazva allogén SCT előtt (40). Az allogén SCT kondicionáló kezelésében a RIC + RIT alkalmazása a toxikus mellékhatások mérséklésével a jelentős transzplantációs mortalitás csökkenéséhez vezethet. NHL-ban allogén transzplantációra autológ transzplantációt követő relapszus, ill. HLA identikus donorral rendelkező fiatal beteg esetén első transzplantációs beavatkozásként kerülhet sor. Minden vizsgálat egyetért abban, hogy a SCT radio-immunterápiával történő kiegészítés jól tolerálható és biztonságos, az első analízisek alapján a Zevalin nem növeli a NHL-k kezelése által indukált szekunder MDS/AML kialakulása kockázatát sem (41).

Irodalom

1. Udvardy M. Kezelési szempontok mérsékelt malignitású Non-Hodgkin-lymphomákban. In: Fókuszban az onkológia és az onkohematológia. Szerk. Dank M, Demeter J. Budapest, Melinda, 2006, 513-517.
2. Kajtár B, Losonczy H. Krónikus lymphocytás leukaemia. Orvosi Hetilap 2008; 149:806-807.
3. Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). Blood 1999; 94:2217-2224.
4. Weng WK, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21:3940-3947.
5. Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fc gamma RIIIa gene. Blood 2002; 99:754-758.
6. Boettcher S, Pott C, Ritgen M, et al. Evidence for Fcγ receptor IIIA-independent rituximab effector mechanisms in patients with follicular lymphoma treated with combined immunochemotherapy. Blood 2004; 104:170a.
7. Alas S, Bonavida B. Rituximab inactivates signal transducer and activation of transcription 3 (STAT3) activity in B-non-Hodgkin's lymphoma through inhibition of the interleukin 10 autocrine/paracrine loop and results in down-regulation of Bcl-2 and sensitization to cytotoxic drugs. Cancer Res 2001; 61:5137-5144.
8. Ghetie MA, Bright H, Vitetta ES. Homodimers but not monomers of Rituxan (chimeric anti-CD20) induce apoptosis in human B-lymphoma cells and synergize with a chemotherapeutic agent and an immunotoxin. Blood 2001; 97:1392-1398.

CD 80 ellenes monoklonális antitest (Galiximab)

A CD80 egy kostimulátoros molekula, amely follicularis és más B-sejtes lymphomákon konstitutívan van jelen. Fázis I-II. vizsgálatokban a galiximab és a rituximab kombinációja jelentős arányban eredményezett klinikai választ (66%), mely az esetek 19%-ában komplett válasz volt. Ami azonban különösen érdekes ebben a vizsgálatban, azaz, hogy a mindkét monoklonális antitest beadására ambulánsan került sor, és az jól tolerálható volt (42).

Konklúzió

Összességében a monoklonális antitestek alkalmazása a non-Hodgkin-lymphomák és a krónikus lymphoid leukaemia kezelésében is igen jelentős előrelépés, változatlanul igaz azonban, hogy az ún. mérsékelt malignitású (indolens lymphomák) konvencionális kezeléssel nem gyógyíthatóak. A tünetmentes stabil betegeken helyénvaló a figyelő várakozás. Follicularis lymphomában a kezelésre szoruló betegek számára többféle kezelési lehetőségünk van. A kezelés megválasztása a beteg és az orvos közös döntésétől függ, figyelembe véve azt is, hogy mennyire sürgető a progresszió okozta szövődmény elhárítása. Míg az elérhető terápiás lehetőségek egyike sem eredményez gyógyulást, a rituximab hozzáadása a kemoterápiához egyértelműen növeli a válaszadók arányát és az össz túlélést. Őssejt-transzplantáció jelenleg a betegség első remissziójában még nem javasolt, de második vagy többedik relapszusban – különösen ha az első remisszió 12 hónapnál rövidebb volt – nyilvánvalóan fontos lehetőség. A már elérhető radioizotóp kezelés különös előnye, hogy a beteg számára igen kis terhelést jelent. Természetesen fontos, hogy ez a kezelési lehetőség sem ultimum refugiumként sokadik kezelési vonalban kerüljön bevetésre, hanem hogy időben gondoljunk rá.

A monoklonális antitesteknek köszönhetően az agresszív és igen agresszív B-sejtes non-Hodgkin-lymphomákban a véglegesen meggyógyuló betegek aránya ma már 60% feletti.

T-sejtes non-Hodgkin-lymphomákban a kezelési eredmények egyelőre szerényebbek, de éppen a monoklonális antitestek nyújtotta célzott kezelési lehetőség miatt ezen a téren is áttörés várható.

9. Herold M, et al. Results of a prospective randomized open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 100:169a.
10. Salles G, Foussard C, Mounier N, et al. Rituximab added to CHVP+IFN improves the outcome of follicular lymphoma patients: first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000 randomized trial. *Blood* 2004; 100:49a.
11. Hiddemann W, Dreyling M, Forstpointner R, et al. Combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy of follicular lymphoma results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2003; 98:104a.
12. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106:3725-3732.
13. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105:1417-1423.
14. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:4579-4586.
15. Molina A. A Decade of Rituximab: Improving Survival Outcomes in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Annu Rev Med* 2008; 59:237-250.
16. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin-lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108:3295-3301.
17. Emmanouilides C, Witzig TE, Gordon LI, et al. Treatment with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan at early relapse is safe and effective in patients with previously treated B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:629-636.
18. Witzig TE, Molina A, Gordon LI, et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin-lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007; 109:1804-1810.
19. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, et al. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin-lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:36-42.
20. Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J, et al. Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14:7088-7094.
21. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242.
22. Coiffier B. Rituximab therapy in malignant lymphoma. *Oncogene* 2007; 26:3603-3613.
23. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117-4126.
24. Karlsson C, Norin S, Kimby E, et al. Alemtuzumab as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of clinical effects, infectious complications and risk of Richter transformation. *Leukemia* 2006; 20:2204-2207.
25. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25:5616-5623.
26. Zent CS, Secreto CR, LaPlant BR, et al. Direct and complement dependent cytotoxicity in CLL cells from patients with high-risk early-intermediate stage chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with alemtuzumab and rituximab. *Leuk Res* 2008; 32:1849-1856.
27. Wierda WG, O'Brien S, Faderl S, et al. Combined cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab and rituximab (CFAR), an active regimen for heavily pretreated patients with CLL: *Blood* 2006; 108: 14a (Abstr. 31)
28. Wierda WG, O'Brien S, Faderl S, et al. CFAR, an active frontline regimen for high risk patients with CLL, including those with del 17p. *Blood* 2008; 112: Abstr. 2095.
29. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2004; 104:3064-3071.
30. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; 108: 4003-4008.
31. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:706-714.
32. Matutes E, Oscier D, Montalban C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia* 2008; 22:487-495.
33. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 (S1):113-116.
34. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, et al. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005; 104:1661-1667.
35. Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005; 80:1692-1698.
36. Gianni AM, Magni M, Martelli M, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003; 102:749-755.
37. Belhadj K, Delfau-Larue MH, Elgnaoui T, et al. Efficiency of in vivo purging with rituximab prior to autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a single institution study. *Ann Oncol* 2004; 15:504-510.
38. Horvitz SM, Horning SJ. Rituximab in stem cell transplantation for aggressive lymphoma. *Curr Hematol Rep* 2004; 3:227-229.
39. Brugger W, Hirsch J, Grünebach F, et al. Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2004; 11:1691-1698.
40. Gisselbrecht C, Bethge W, Duarte RF, et al. Current status and future perspectives for yttrium-90 ((90)Y)-ibritumomab tiuxetan in stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40:1007-1017.
41. Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M, et al. (2007). Treatment-Related Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia in Patients Treated With Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy. *J Clin Oncol*. 25: 4285-4292
42. Leonard JP, Friedberg JW, Younes A, et al. A phase I/II study of galiximab (an anti-CD80 monoclonal antibody) in combination with rituximab for relapsed or refractory, follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2007; 18:1216-1223.
43. Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 613-626.

A hepatocelluláris carcinomák célzott terápiája

Targeted therapy of hepatocellular carcinomas

Kovalszky Ilona
Hollósi Péter
Baghy Kornélia
Péterfia Bálint
Füle Tibor

ÖSSZEFOGLALÁS A májrák a világon az egyik leggyakoribb rosszindulatú daganat. A daganat kialakulásában fontos szerepet játszó tényezők a hepatitis-B- és -C-fertőzés, az aflatoxin és az egyéb toxikus ágensek közül az alkohol. A nem alkoholos zsírmáj kóroki szerepe főleg a fejlett nyugati országokban vetődik fel. A sebészeti eltávolítást kivéve a májrákok gyógyítása mai napig megoldatlan probléma, melyben az is szerepet játszik, hogy a daganatok jelentős hányada funkciójában már károsodott, cirrhoticus májban alakul ki. A májrákot előidéző patomechanizmusok a kiváltó ágenstől függően eltérhetnek egymástól. Ennek ellenére sikerült körvonalazni néhány olyan molekuláris szintű változást, melyek etiológiától függetlenül nagy gyakorisággal megtalálhatóak a májrákokban és kiiktatásuk terápiás eredménnyel kecsegtethet. Ilyenek a p53 fehérje károsodása, a wnt és tirozin-kináz-receptorok által mediált jelátviteli utak fokozott aktivitása, az angiogenezis fokozódása. Számos fázis II., fázis III. vizsgálat zajlik világszerte a biológiai támadáspontok kiiktatására. Ennek eredményeként került fel 1 évvel ezelőtt a terápiás palettára a sorafenib multi-tirozin-kináz gátlószer, mely a halálozás kockázatát 31%-kal csökkentette a placebokezeléshez képest. Intenzív kutatás folyik újabb aktív hatóanyagok kifejlesztésére, illetve alkalmazásukra más szerekkel történő kombinációkban, reményt nyújtva az eddig kezelhetetlennek tartott májrák eredményesebb gyógyítására.

KULCSSZAVAK hepatocellularis carcinoma, tirozin-kináz-gátló, célzott terápia

SUMMARY Hepatocellular carcinoma is one of the most frequent tumor in the world. Etiological factors involved in the development of the tumor are the hepatitis virus B and C infection as well as aflatoxin and ethanol. Emerging significance of non-alcoholic steatohepatitis in the Western countries is needed to mention. There is no standard systemic therapy for the unresectable tumors partly because it develops in a functionally impaired cirrhotic liver. Patomechanisms involved in the hepatocarcinogenesis can depend on the etiological factor. In spite of that there are common disturbances universal to all liver cancers. These are the inactivation of p53 protein, the activation of tirozin kinase and wnt signal transducing pathways, the upregulation of angiogenesis, etc. Several phase II and phase III trials are underway aiming to target and disrupt these irregularly activated pathways. As a result one year ago sorafenib a multiple tirozin kinase inhibitor has been introduced to the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. The compound resulted in 31% decrease of risk of death as compared to placebo. Intensive research aiming to identify new active compounds offer hope for the better management for the so far incurable liver cancer.

KEY WORDS hepatocellular carcinoma, tyrosin kinase inhibitor, target therapy

Semmelweis Egyetem
 I. Sz. Patológiai és Kísérleti
 Rákkutató Intézet

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Kovalszky Ilona
 1085 Budapest, Üllői út 26.
 E-mail:
 koval@korb1.sote.hu

Bevezetés

Miközben számos rosszindulatú daganat gyógyításában nagy előrehaladást értek el a szakemberek, a májrákok eredményes kezelése ma is az egyik legnagyobb kihívást jelenti (1).

Ez a daganatfejlés gyakoriságát tekintve az ötödik a rangsorban, számszerűsítve a világon évente 500 000–egymillió ember betegszik meg májrákban (2). A betegség döntő hányada a fejlődő országokban, Afrikában és Ázsiában fordul elő, azonban incidenciája fokozatosan növekszik a fejlett nyugati államokban is (3). Magyarországon évente 600-900 új májrákos esetet diagnosztizálnak. Férfi-

aknál a májrák általában háromszor gyakoribb, mint nőknél.

A betegség kezelésében speciális nehezítő faktorként szembesülünk azzal, hogy a daganat az esetek több mint kétharmadában májzsugor talaján fejlődik ki, ami önmagában is fatális kimenetelű megbetegedés. Az általánosan rossz májfunkciós paraméterek és a gyakran több gócban jelentkező primer tumor jelentős gátjai a sebészi eltávolításnak. A klasszikus kemoterápiás eljárások nem javították sem a betegek életminőségét, sem túlélési idejüket. Érthető volt tehát az igény, hogy újabb és újabb, a tumor progresszióért felelőssé tehető molekuláris mechanizmusokat támadó gyógyszereket próbáljanak kifejleszteni.

Ezt a megközelítést gátolta az a speciális tény, hogy a humán májrakok kialakulásáért felelős tényezők jelentős részét ismerjük, azonban a daganat kialakulásáért felelős folyamatok még ma sem tisztázottak megnyugtatóan. A sorafenib kifejlesztése és hatékonyságának igazolása az első ígéretes eredmény, mely igazolja a hepatokarcinogenezis és a májrak progresszió eseményeinek még pontosabb feltárására irányuló törekvések jogosságát. Ezekről a vizsgálatoktól újabb, még hatékonyabb terápiás célpontok felderítése várható.

A májrakok etiológiája

A májrakok kialakulásáért felelős kockázati tényezőket négy csoportba sorolhatjuk, ezek a vírusok (hepatitis-B, C), toxikus ágensek (aflatoxin, alkohol), metabolikus tényezők (diabetes, obesitas, haemochromatosis) és immunfolyamatok által kiváltott májbetegségek (autoimmun hepatitis, primer biliaris cirrhosis) (4). A felsoroltak közül a májrakok 80%-ának létrejöttében a hepatitis-B és -C-vírus, valamint az aflatoxin játszik szerepet. A fejlett nyugati országokban szaporodó májrakok kialakulásában kétségtelen szerepe van a metabolikus tényezőknek és az alkoholnak is.

Hepatitis-B-vírus. A hepatitis-B-vírus kóroki szerepe már két évtized óta ismert (5). A kelet-ázsiai térség népessége nagymértékben fertőzött a vírussal, ami a méhlepényen is átjut, tehát a lakosság jelentős része már születéskor hordozza a vírust. A májrak kialakulásának valószínűsége változik aszerint, hogy a fertőzött személy tünetmentes hordozó, krónikus májgyulladásos van vagy már kialakult a májcirrhosis. A HBV-hordozóknál a májrak kialakulásának kockázata 15-szörösére fokozódik (6). A rák általában a fertőzéstől számított 50 év múlva alakul ki. Általában cirrhosisal társul, de az esetek egyharmadában a rák nem cirrhoticus májban is kialakul. A nyugati országokban a hepatitisfertőzés később következik be, ezért a májrak jelentkezésével is később kell számolni. Érdekes, hogy a világ különböző részeiben a HBV különböző genotípusai jelentenek fokozott veszélyt a májrak kialakulására. Ázsiában a C genotípus, míg a nyugati országokban és az USA-ban a D genotípus fertőzés jelent fokozott kockázatot a májrak kialakulása szempontjából (7). Az átfogó vakcinációs programoknak köszönhetően a HBV okozta rákok incidenciája 2 évtizeden belül jelentősen csökkenni fog.

Hepatitis-C-vírus. Míg az ázsiai és afrikai országokban főleg a HBV felelős a májrakok kialakulásáért, a fejlett nyugati államokban és az USA-ban a májrakos esetek 70%-ában a hepatitis-C-vírus ellen mutattak ki ellenanyagot. A HCV-fertőzés mértéke Egyiptomban a legmagasabb (8). A fertőzést követően kb. 25-30 év múlva jelentkezik a májrak általában cirrhosisal társulva. Az akut HCV-fertőzést a követően a fertőzöttek mintegy 70%-ában nem képes eliminálni a vírust és krónikus májgyulladás alakul ki (9). A májrak kialakulásának valószínűségét befolyásolja a beteg életkora a fertőzés ideje, a vírus genotípusa és az alkoholfogyasztás.

Kettős HBV- és HCV-fertőzés. Kettős HBV- és HCV-fertőzés esetén a HCC kialakulásának valószínűsége tovább fokozódik

Aflatoxin. Az aflatoxin elsősorban Ázsiában és Afrikában jelentős kockázati tényező, ahol a klíma kedvez az *Aspergillus flavus* nevű penészgomba szaporodásának az élelmiszerekben. A gomba toxinjával fertőzött területek gyakorlatilag átfednek azokkal, ahol magas a HBV-fertőzöttség, tovább fokozva a HCC kialakulásának veszélyét.

Alkohol. A toxikus anyagok közül a fejlett országokban az alkohol szerepét kell hangsúlyoznunk. Az alkohol nem közvetlenül genotoxikus, azonban a hatására kialakuló májcirrhosis a hepatocyták pusztulásával és az ennek következtében folyamatosan fennálló regenerációs stimulussal előbb utóbb DNS állományában károsodott sejtek megjelenésével jár.

Zsír-máj. A világszerte rohamosan terjedő elhízás, nem alkoholos zsír-máj, 2-es típusú cukorbetegség szövődésének vizsgálata fényt derített arra, hogy ezek a betegségek általánosságban fokozzák a daganatok kialakulásának kockázatát. A kialakuló daganatok között előkelő helyet foglal el a májrak, mely a nem alkoholos zsír-máj, és következményes májcirrhosis talaján alakul ki. Az elhízás 2003-as adatok szerint a májrak kialakulásának relatív kockázatát 4,5-szörösre növeli (10).

Az autoimmun folyamatok okozta májkárosodások ritkán szövődnek májrákkal.

A májrak kialakulásához vezető molekuláris mechanizmusok

Szemben sok egyéb rákkal a májrakoknál általánosságban elmondhatjuk, hogy miközben a kiváltó okokat jól ismerjük, a tumor kialakulásához vezető sejtszintű események részletei nem tisztázottak. A daganat kialakulhat egészséges májban, beteg, de nem cirrhoticus májban és cirrhosishoz társulva. Feltehető, hogy a különböző körülmények során eltérő mechanizmusok vezetnek el a rák kifejlődéséig. Természetesen nem vonható kétségbe, hogy a májzsugor kialakulását követően lényegesen nagyobb a valószínűsége a daganat megjelenésének is.

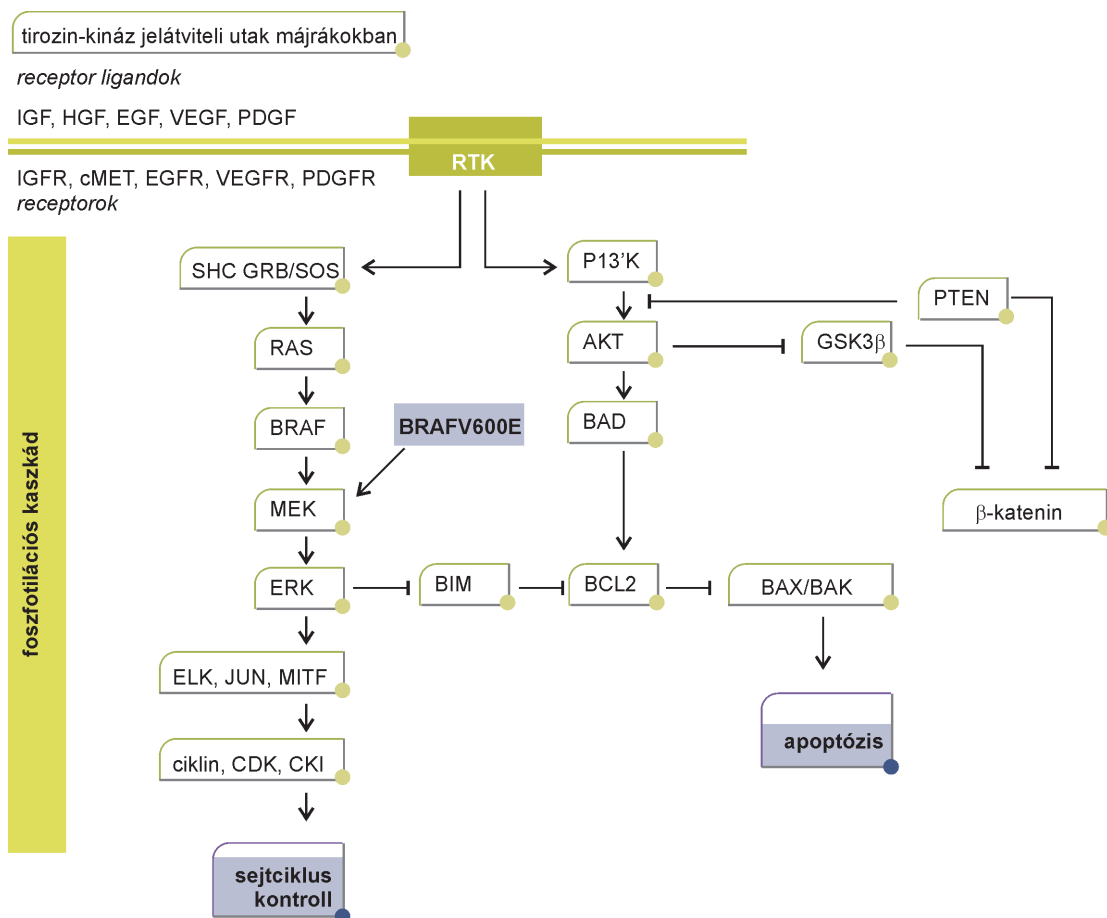
Az érintett molekuláris mechanizmusok magukba foglalják a gyulladási folyamat, a sejtpusztulás és regeneráció általános eseményeit, de ezekhez társulnak a kórokozó ágensek molekuláinak direkt vagy indirekt onkogén hatásai. Az etiológiától függetlenül is néhány lényeges mechanizmus érdemel említést a májrakok kialakulásával kapcsolatban. A sejtciklus szabályozásban ilyenek a TP53 gén és a retinoblastoma károsodása akár magának a génnek vagy fehérjének, akár a p16 INK működésének károsodása miatt (11, 12). A jelátviteli utak között a Wnt aktiválódását figyelték meg a β -katenin fehérje magi transzlokációjával (13). A célzott molekuláris terápiák előretörése során fordult egyre nagyobb figyelem a MAPK és az AKT jelátviteli rendszerekre. Általánosságban jelentős a teloméridiszfunkció (14). A hepatokarcinogén ágensekre specifikus károsodások tekintetében viszonylag egyszerű a helyzet

az aflatoxin esetén. Ez a szer célzottan a TP53 gén 249-es kodonján egy G-T transzverziót idéz elő (15).

A HBV által előidézett génekárosodások között is kiemelt szerepe van a p53 fehérje károsodásának. A vírus HBx fehérjéje a p53-hoz kapcsolódva nemcsak a transzkripciós faktor apoptotikus hatását gátolja, hanem kapcsolódását az XBP (transzkripciós faktor) fehérjéhez is, ami miatt az excíziós repair mechanizmusa sérül (16, 17). A HBx fehérje emellett az RNS-polimeráz II és III aktivitásának módosításával serkenti a különböző gének transzkripcióját (transzkripciós koaktivátor). Az aktivált gének közül kiemelendők a fő hisztokompatibilitási komplex, az EGFR, a c-myc és c-jun/fos onkogének, a Ras jelátviteli út tagjai (7). Ismertté vált, hogy a HBx a DNS metiltransferáz aktivitást is képes befolyásolni. Ez a globális hipometiláció mellett számos fontos szuppresszor gén promóterének metilálódását eredményezi. Ennek következtében csökkenhet a p16, PTEN, e-cadherin, RASSF1A mennyisége (18). A vírus preS2/S génjének trunkált fehérjetermék

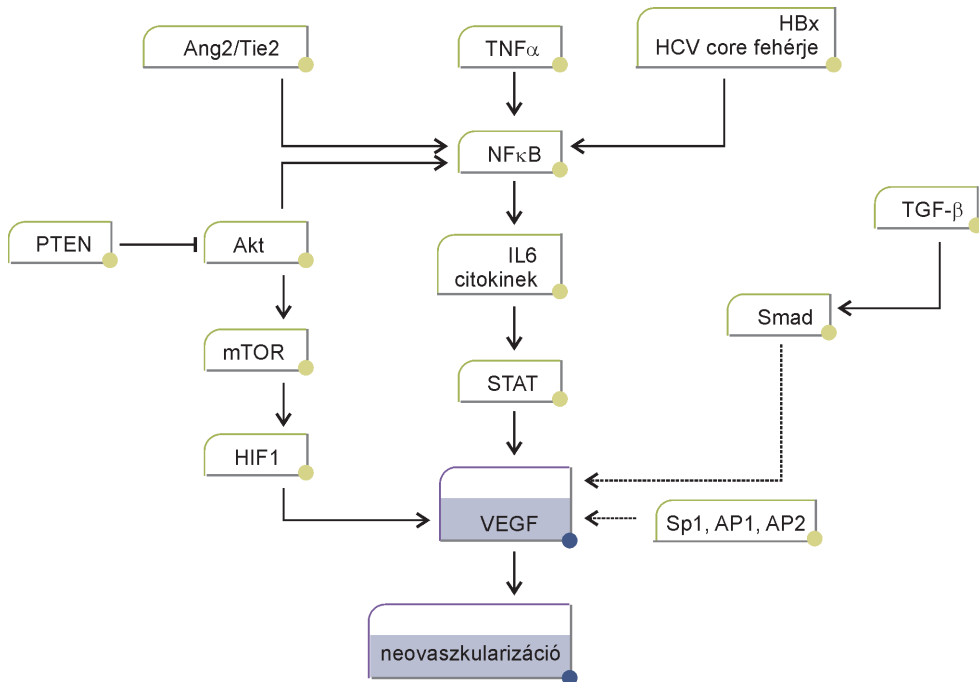
ke a MAP kináz útvonal aktiválására képes. A vázolt fehérjeszintű kölcsönhatások mellett a HBx DNS integrációja a genomba önmagában is kromozómális instabilitást idéz elő, mely szintén kedvez a rák kialakulásának.

A HCV onkogenitászának mechanizmusa hosszú ideig ismeretlen volt, mert a vírus nem integrálódik a genomba, tehát direkt DNS-károsító hatása nincsen. A vírus által kiváltott gyulladás, a gyulladáshoz tartozó citokinek koncentrációjának fokozódása a hepatocyták pusztulásához társuló fokozott regeneráció, a fibrózis eseményei által bekövetkező, a daganatos átalakulást serkenti események mellett itt is egyre több közvetlen vírus hatás válik ismertté. A vírus fehérjéi közül legalább négyről derült ki, hogy transzformációs potenciállal rendelkeznek. *In vitro* körülmények között a vírus core proteinje közül az NS3, NS4B és az NS5A fehérjékről bizonyították be, hogy elősegítik a malignus transzformációt számos, onkogén potenciállal bíró jelátviteli út változását befolyásolva. Ezek között említendő a p53 és p73 szuppresszor fehérjékkel történő interakció a



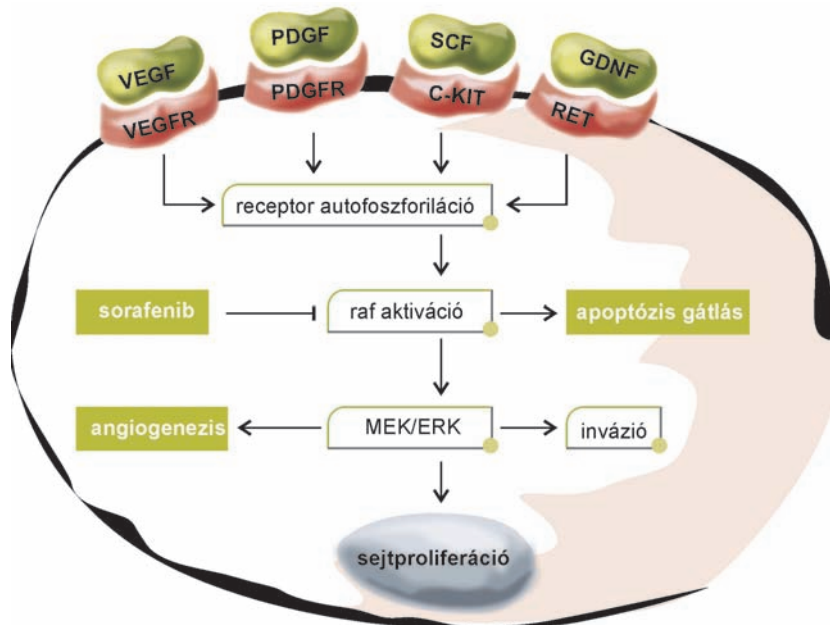
1. ábra

A tirozin-kináz-receptorok ligandjaik kötődésének hatására autofoszforilációval aktiválódnak. Ezzel egy foszforilációs kaskád indul be, mely leggyakrabban a RAS-RAF-Erk (MAPK), illetve az Akt jelátviteli utat aktiválja. Mindkét út aktiválódása setproliferációhoz vezet. Az Akt aktivációja emellett gátolja az apoptózist, valamint a wnt jelátviteli út kulcsmolekulájának a béta-kateninnek a foszforilációját és lebontását is. A foszforilálatlan béta-katenin a sejtmagba jutva szintén a setproliferációt serkenti.



2. ábra

A daganatos neovaszkularizációban szerepet játszó tényezők. A daganatos érképződés egyik fő stimulátora a VEGF (vascular endothelial growth factor) ezért egyben kitüntetett célpontja az angiogenezis gátló gyógyszeres terápiának is. A májrákok kialakulása és progressziója során számos tényező fokozza a VEGF termelését. A hepatitis-B és -C fehérjék stimuláló hatása részben az NFκB-n keresztül részben a HIF1 (hypoxia inducible factor) stabilizálásán keresztül jön létre. A gyulladást mediátor TNFα, a fibrogenézis fő mediátora a TGFβ, az angiopoetin 2, valamint az Akt jelátviteli út aktiválása akár a PDGFR-en vagy más tirozin-kináz-receptoron át szintén a VEGF fokozott szintéziséhez ve-



3. ábra

A sorafenib támadáspontjainak vázlatos összefoglalása. A szer több tirozin-kináz-receptor autofoszforylációjának gátlásával sejtproliferáció gátlást, angiogenezis gátlást és az apoptózis fokozását idéző elő. Emellett a sorafenib szerin-treonin-kináz-gátlást is kifejti, ezáltal a Raf, illetve az esetlegesen mutált Raf aktivitását is gátolja. PDGF: platelet derived growth factor, SCF: stem cell factor, GDNF: glial cell derived neurotrophic factor.

p21/Waf ciklin-dependens kinázgátló gátlása. A felsorolt vírusfehérjék hatására aktiválódik a Raf/MAPK és az Akt út vonal. Utóbbi következtében a Wnt jelátvitelben fontos szerepet játszó GSK gátlódik, ez a β -katenin felszaporodását idézi elő. Az Akt jelátviteli út vonal fokozott aktivitása miatt gátlódik az apoptózis is (7, 19, 20).

A tirozin-kináz jelátviteli út vonal és a Wnt út vonal kapcsolatát az 1. ábra mutatja.

Az elmondottakból levonható a következtetés, hogy etiológiától függetlenül a tirozin-kináz jelátviteli utak aktiválódása fontos eseménye a májrák kialakulásának.

A májrák az egyik legdúsabban vaszkularizált daganatfélése. Az érhalózat kifejlődését több tényező is elősegíti. A gyulladásban szerepet játszó tényezők közül a TNF alfa az NF κ B és citokinek közvetítésével a Jak/stat út vonalon keresztül fokozza a VEGF-termelést, ebbe az út vonalra kapcsolódik be a HBx fehérje és az angiopoetin is a Tie 2 receptoron keresztül. A TGF- β 1 a Smad út vonalon keresztül hat. Az Akt-mTOR-HIF1 jelátvitel fokozódása szintén a VEGF fokozott termelését idézheti elő (2. ábra). Jól lehet elméletileg ezek a jelátviteli utak mindegyike aktív lehetne a májrákokban, az irodalomban fellelhető adatok nem egységesek az angiogén molekulák szerepére vonatkozóan (21, 22).

Kezelési protokollok a májdaganatok Barcelona felosztása szerint

A májdaganatok kezelését döntően befolyásolja a betegség stádiuma. A terápia megítélésében a klinikusok a Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stádiumbeosztást hívják segítségül. A beosztást és a választandó kezelési eljárást Llovet JM és mtsa közleménye alapján a 4. ábra mutatja be (23).

0 stádiumról beszélünk, ha egy, kisebb mint 2 cm átmérőjű tumor van jelen a májban. Korai (A) stádium esetén 1-3 kisebb, mint 3 cm átmérőjű daganat mutatható ki. Szoliter tumor és jó májfunkció esetén a májrezekció a választandó megoldás. Amennyiben a májfunkció rossz vagy 2-3 góc van, májtranszplantáció javasolt. Nem jön szóba a transzplantáció egyéb kísérőbetegségek esetén, ilyenkor a javasolt megoldás a perkután alkoholos infiltráció. BCLC B stádiumban a tumor több gócban van már jelen, ilyenkor terápiás hatás a kemoembolizációtól várható. A BCLC C stádiumában a multiplex daganatgócok mellett portális invázió, nyirokcsomó és távoli áttétek vannak jelen. Itt már semmiféle invazív kezelés nem jön szóba. Ez az a betegcsoport, ahol jelentősége van a célzott molekuláris terápiának. A BCLC D stádium a májrák végső stádiuma, gyógyszeres kezelés már nem jön szóba, a beteg csak tüneti kezelésben részesül.

Az előrehaladott májrák kezelésére irányuló eljárások. Jelen és jövő

Az elmúlt évtized bebizonyította, hogy a daganatokban megismert molekuláris változások és ezek közül is kitüntetetten bizonyos géntermékek fokozott vagy autonóm működésének gátlása eredményes terápiás megközelítés a

rosszindulatú daganatok kezelésében. A vizsgálatok több mint 40 terápiás célpontot teszteltek különböző gátlószerekkel, ezek közül a legtöbb jelátviteli molekula volt, növekedési faktor receptorok vagy intracelluláris jelátviteli fehérjék, de kiemelendők az angiogenezisgátló molekulák, a proteaszómagátlók, az apoptózist befolyásoló szerek, és próbálkozások vannak a sejtciklust befolyásoló anyagokkal is (24-27).

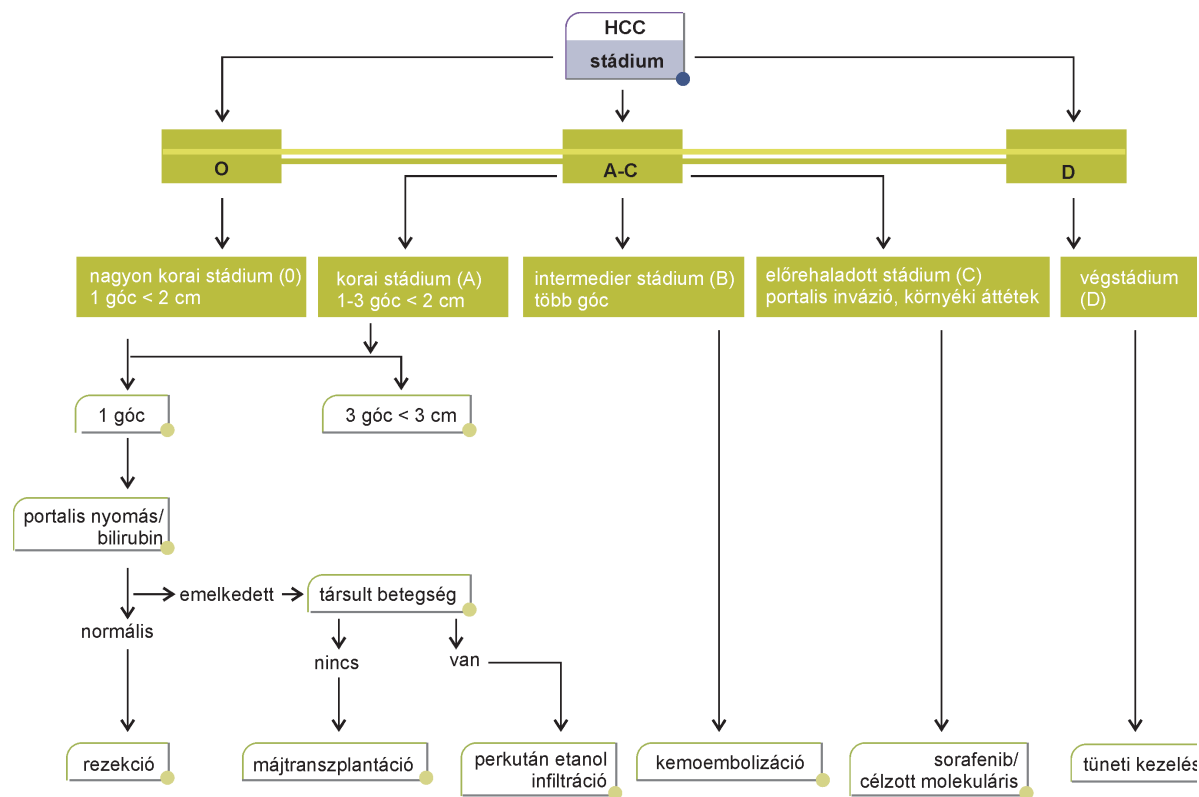
Szolid tumorok esetében legjobb eredmények a sejt-felszíni tirozin-kináz-receptorok gátlásával születtek meg. Az emlőrák Her2 receptorának gátlása, majd a tüdő és vastagbél adenocarcinomák EGF-receptorának gátlása bizonyította, hogy a célzott terápia, ha nem is gyógyítja meg a betegséget, stabilizálja azt, vagyis késlelteti progresszióját (28, 29).

Az elmúlt év pedig a májrákok esetében mozdította el a holtpontról az előrehaladott betegség kezelési lehetőségeit. Több gyógyszer is dolgozott olyan tirozin-kináz gátlószerek kifejlesztésén, mely nemcsak egy, hanem több jelátviteli molekulát is gátol. Ezek közé tartozott a Bayer cég terméke a sorafenib. A molekula egy multi tirozin-kináz gátlószert, ami gátolja a Raf-1, B-Raf, VEGFR2, PDGFR és c-kit tirozin-kináz molekulákat, de szerintreonin-kináz-gátló hatást is kifejt (30) (3. ábra). Utóbbinak köszönhetően feltételezzük, hogy a szer, nemcsak a daganatsejtek, hanem az endothelsejtek szaporodását is gátolja kettős hatást fejtve ki ezáltal. A molekula már preklinikai vizsgálatokban is nagyon hatékonyan bizonyult, csökkentette a daganatsejtek életképességét és apoptózist indukált. A fázis II. vizsgálatokban kevesebb mint a betegek 5%-ában figyeltek meg részleges választ, de az átlagos 9,2 hónap túlélés, a progresszióig eltelt 5,5 hónappal felcsillantotta a szer hatékonyságának lehetőségét. A fázis III. vizsgálatot 602 előrehaladott májrákban szenvedő beteggel indították, melynek során kiderült, hogy a sorafenib a kontrollhoz képest 31%-kal csökkenti a halálozás valószínűségét, és az átlagos túlélést 2,8 hónappal növeli meg. Ezek az adatok olyan meggyőzőek voltak, hogy a vizsgálatot a tervezett befejezése előtt felfüggesztették. A szájon át adagolt gyógyszer mellékhatása hasmenés, gyengeség, testsúlyvesztés lehet és a kéz-láb bőrreakciók gyakorisága is nő.

A vázolt eredmények alapján napjainkban előrehaladott májrák esetén a sorafenib-monoterápia a választandó kezelés. Emellett azonban több fázis II. és fázis III. vizsgálat van folyamatban, melyek közül monoterápiában a másik multiplex tirozin-kináz-gátló sunitinib esetén számoltak be 11,6 hónap túlélésről, illetve 4,1 hónap progressziómentes időszakról, azonban az esetszámok alacsonyak (31).

A kombinált kezelések közül az EGFR-gátló Erlotinib és az angiogenezis gátló bevacizumab kombinált kezeléssel 19 hónap átlagos túlélésről számoltak be (32), a sorafenib-doxorubicin kombináció az átlagos túlélést 6,5 hónapról 13,7 hónapra nyújtotta meg, és a progressziómentes periódus 4,8 hónapról 8,6 hónapra nőtt (4). A vizsgálatokat inoperábilis májrákos eseteken végezték.

Mivel a PI3K, Akt, mTOR jelátviteli út aktiválódása a májrák kb 50%-ban kimutatható további lehetőséget kínál a májrákok kezelésére az mTOR-gátló rapamycinnek



4. ábra

Májrákok Barcelona Klinikai Stádium beosztása [Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System]

és analógjainak alkalmazása monoterápiában vagy sorafenibbel kombinálva. A rapamycint májtranszplantáció során immunzuppresszióra használják. Daganatgátló hatásának tesztelésére ma a fázis II. vizsgálatok folynak (4, 25).

Más molekulák kipróbálása is folyamatban van. Az IGF jelátviteli út gátlására egy IGFR-gátló monoklonális ellenanyagot hoztak létre, mely májrák xenograftokon hatásosnak bizonyult (33). Próbálnak hatóanyagokat kifejleszteni a cMET gátlására is (24). A májrákokban egyik legfontosabb jelátviteli út a Wnt gátlása eddig eredménytelennek bizonyult, mivel a hatásos vegyületek sok mel-

lékhatással rendelkeztek. Kísérletek folynak egyéb célpontok, így a Hedghog jelátviteli út, a telomeráz és hiszton-deacetiláz enzimek inaktíválására (26, 34, 35).

A májrákok esetén még kevés a tapasztalat a biológiai gyógyszerek hatásával és mellékhatásával kapcsolatban. Néhány évnek el kell telnie, amíg széleskörű alkalmazásuk eredményessége felmérhető. Továbbra is szem előtt tartandó, hogy a májrák az esetek döntő hányadában cirrhoticus májban alakul ki, és a két betegség együtt rontja a páciens életkilátásait. Ezért a látványos előrelépés még várat magára.

Irodalom

1. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25:143-154.
2. Parkin DM. Global cancer statistics int he year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533-43.
3. Wong C-M, Ng OL. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2008; 28: 160-174
4. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48:1312-1327.
5. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1982; 2:21S-26S
6. Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Kyoji M. Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis. *Oncology* 2002; 62:29-37.
7. Tan A, Yeh SH, Liu CJ, Cheung C, Chen PJ. Viral hepatocarcinogenesis: from infection to cancer. *Liver International* 2008; 28:175-188.
8. Franceschi S, Raza SA. Epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters* 2008. doi:10.1016/canlet.2008.1046.
9. Ebihara T, Shingai M, matsumoto M, Wakita T, Seya T. Hepatitis C virus infected hepatocytes extrinsically modulate dendritic cell maturation to activate T cells and natural killer cells. *Hepatology* 2008; 47:48-58.
10. Kudo M. Hepatocellular carcinoma and NASH (editoral). *J. Gastroenterology* 2004; 39:409-11.
11. Liu GY, Luo O, Xiong B, Pan C, Yin P, Gao HZ. Tissue array for Tp53, C-myc, CCND1 gene over-expression in different tumors. *World J Gastroenterol* 2008; 14:7199-207.
12. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:674-687.
13. Takigawa Y, Brown AM. Wnt signaling in liver cancer. *Current Drug Targets* 2008; 9:1013-24.

14. Oh BK, Jo Chae K, Park C. Telomere shortening and telomerase reactivation in dysplastic nodules of human hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2003; 39:786-92.
15. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson AD. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4300-4308.
16. Lee SG, Rho HM. Transcriptional repression of the human p53 gene by hepatitis B viral X protein. *Oncogene* 2000; 19:468-71
17. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127:S35-50.
18. Park IY, Sohn BH, Yu E. Aberrant epigenetic modifications in hepatocarcinogenesis induced by hepatitis B virus X protein. *Gastroenterology* 2007; 132:1476-94.
19. Kwun HJ, Jung EZ, Ahn JY, Lee MN, Jang KL. P53 dependent transcriptional repression of p21 (waf1) by hepatitis C virus NS3. *J Gen Virol* 2001; 82:2235-41.
20. Lan KH, Sheu ML, Huang SJ. HCV NS5A interacts with p53 and inhibits p53 mediated apoptosis. *Oncogene* 2002; 21: 4801-11.
21. Zang ZL, Liu ZS, Sun Q. Expression of angiopoietins, Tie2 and vascular endothelial growth factor in angiogenesis of hepatocellular carcinoma. *World J of Gastroenterology* 2006; 12:4241-5.
22. Zeng W, Gouw ASH, van den Heuvel MC, Zwiers PJ, Zondervan PE, et al. The angiogenic makeup of human hepatocellular carcinoma does not favour vascular endothelial growth factor/angiopoietin driven sprouting neovascularization. *Hepatology* 2008; 5:1517-1527.
23. Llovet JM, Biscaglia A, Bruix J, Kramer B, Lencioni R, Zhu A, et al. on behalf of panel of experts in HCC. Design and endpoints of clinical trials in HCC. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:698-711.
24. Comoglio P, Giordano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitor: targeting oncogene addition and expedience. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7:504-16.
25. Sabatini DM. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:729-734.
26. Osipo C, Miele L. Hedgehog signaling in hepatocellular carcinoma: novel therapeutic strategy targeting hedgehog signaling in HCC. *Cancer Biol Ther* 2006; 5:238-239.
27. Ashkenazi A, Herbst R. To kill a tumor cell: the potential of proapoptotic receptor agonist. *J Clin Invest* 2008; 118:1979-1990.
28. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2040-48.
29. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733-2743.
30. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:835-844.
31. Faivre S, Raymond E, Douillard JY. Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) Abstract. *J Clin Oncol* 2007; 25:149s
32. Thomas MB, Morris SJ, Chada R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, Kaseb A, et al. Phase II trial of the combination of Bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; jan.megjelenés előtt.
33. Kong J, Diao Z, Deng X. Inhibition of IGF receptor signaling and hepatoma cell growth by antibody to ligand oligopeptid receptor. *Growth Factors* 2008; 26:35-43
34. Zhang W, Cao R, Luo J, Wang Y, Cui Q, et al. The oncolytic adenovirus targeting to TERT and Rb pathway induced specific and potent anti-tumor efficacy in vitro and in vivo for hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2007; 6:1726-32.
35. GHR S, Peter G, Wissniowski TT, Hahn EG, Herold C, Ocker M. The histone deacetylase inhibitor MS-275 and the CDK-inhibitor CYC-202 promote anti-tumor effects in hepatoma cell lines. *Oncol Rep* 2008.; 20:1249-56.



2009-ben a négy rendes szám mellett hat különszám jelent meg, összesen 806 oldalon!

ORVOSKÉPZÉS a GRADUÁLIS ÉS POSZTGRADUÁLIS KÉPZÉS folyóirata



A nagyszerű szakfolyóirat
MEGRENDELHETŐ a Semmelweis Kiadótól!
 A számok egyenként is megvásárolhatók!

www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS szerkesztőség
 Tel.: 215-1401
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Fej-nyaki rákok molekuláris terápiája

Molecular therapy of head and neck cancers

Tímár József¹
Remenár Éva²

ÖSSZEFOGLALÁS A világ egyes részein (így hazánkban is) a fej-nyaki laphámrák a gyakori daganatfélések között található, melynek hátterében a dohányzás és újabban a HPV-fertőzés áll. A fej-nyaki laphámrákok sokáig egyfajta „orfan tumor” státusban voltak, mert kezelésük olyannyira kevésbé volt hatásos. Az elmúlt évtizedek alapvető változásokat hoztak, melynek eredményeként a kombinált radio-kemoterápia a sebészi ellátás mellett drámaian megjavította a klinikai eredményeket. Újabb fejlődés azonban csak a molekuláris mechanizmusok megismerésétől és ezen ismeretek klinikai alkalmazásától várható. Az elmúlt évek ezen a téren újabb fejlődést hoztak a fej-nyaki laphámrákok kezelésében, ami elsősorban az anti-EGFR terápia sikeres bevezetését jelentette. Látni a fej-nyaki laphámrákok genetikai komplexitását, a fejlődésnek csak a kezdeti szakaszában vagyunk és az új gyógyszerek racionális alkalmazásától további előre lépés várható.

KULCSSZAVAK fej-nyaki laphámrák, molekuláris beosztás, célzott terápia

SUMMARY Head and neck cancer (HNC) is a frequent cancer type in several geographic area of the world including Hungary due to wide spread smoking and HPV infections. HNC belonged to orphan tumors since the ineffectivity of the anticancer strategies. In the past decades this situation significantly changed resulting in improvement in the clinical management of the disease based on surgery and combined radio-chemotherapy. Last years further improved this situation by the advent of EGFR targeted therapies. Considering the genetic complexity of HNC further developments can be expected from the rational design of current therapies.

KEY WORDS head and neck cancer, molecular classification, target therapy

¹Semmelweis Egyetem,
II. Sz. Patológiai Intézet,
²Országos Onkológiai
Intézet, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Tímár József
1091 Budapest, Üllői út 93.
E-mail:
jtimar@korb2.sote.hu

Rövidítések

HIF hypoxia indukált faktor
HGF hepatocytá növekedési faktor
HPV humán papillomavírus

EGFR epidermális növekedési faktor receptor
MMP matrix-metalloproteáz
TK tirozín-kináz
VEGF vaszkuláris növekedési faktor

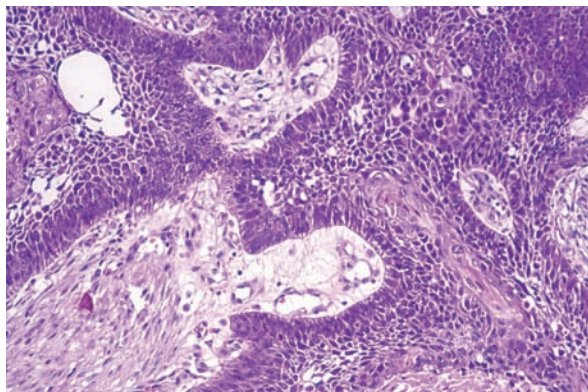
Bevezetés

A fej-nyaki laphámrákok (HNC) gyűjtőfogalom, a felső légutak hámból kiinduló laphámrákokat foglalja magába, amelyek bár anatómiailag relatíve széles körben helyezkednek el, de egységes szövettani szerkezetűek (1. ábra) és hasonló etiológiával rendelkeznek. Hogy kisebb figyelmet kap epidemiológiailag, az csak annak köszönhető, hogy statisztikailag a szájüregi, a garat, illetve a gégerákok révén legalább 3 kategóriában kerülnek jelentésre. Tudnunk kell, hogy önmagában a szájüregi rák mind incidenciáját, mind mortalitását tekintve az első 10 malignitás között szerepel, azonban a fontos az, hogy ennek a teljes körnek mekkora a jelentősége, ezért érdemes megnézni egységesen a HNC epidemiológiát hazánkban. A HNC a férfiak betegsége, a nők aránya igen alacsony. 2006-ban közel 3800 új betegséget regisztráltak, ami a HNC-t a 3. leggyakoribb malignus daganattá teszi férfiak körében, mely megelőzi mára a prosztatárakot, ami kiemelkedő nép-

egészségügyi jelentőségét húzza alá. Ennek megfelelően a mortalitási adatok szerint a HNC-halálozás férfiak körében évi 1300 esetet jelent, ami a prosztatárakkal helyezi egy szintre ezt a daganatot (a 3-4. helyen), a tüdő- és vastagbélrák után (1).

A HNCC molekuláris epidemiológiája

A fej-nyaki daganatok etiológiáját tekintve a mi földrészünkön és különösen hazánkban két csoportra oszthatók. Az egyik a közismert dohányzás és alkoholizmus (2), ami évtizedeken át uralta a köztudatot. Ami hazánkban nem volt világos (megfelelő adatok hiányában) az a virális etiológia, mivel a világ számos országában eltérő incidenciával lehet a HPV onkogén formáit kimutatni integrált formában a HNC daganatokban. A közelmúlt nagyszabású felméréseinek köszönhetően ma már tudjuk, hogy hazánkban a fej-nyaki laphámrákok közel 40%-ában lehet integ-



1. ábra

Glotticus laphámrák szövettani képe (H&E festés)

rált HPV-t kimutatni, (3) ezek között is a cervixrákban megszokott onkogén HPV-törzseket, jelezve a karcinogenezis hasonlóságát a két daganatban. Fontos tudni, hogy a szájüreg felől a gégeig a HPV+ HNC incidenciája egyre csökken, ami részben magyarázhatja a régóta megfigyelt klinikai eltéréseket (is).

Korábban számtalan molekuláris és genetikai vizsgálat elemezte a HNC-ben előforduló genetikai eltéréseket, és számos gén szerepére mutattak megfigyelések, de ezek közül igen kevés bizonyult klinikailag relevánsnak. Az etiológia figyelembevételével azonban az újabb vizsgálatok megegyeznek abban, hogy lassan tisztul a kép és gyakorlatilag négy nagy molekuláris csoport állítható fel a HNC-n belül, melynek azonban már van patológiai és klinikai relevanciája (1. táblázat). Amint azt már említettük, a HNC két csoportra osztható a HPV jelenléte alapján: a HPV+ és negatív csoportokra (4).

Genetikailag a HPV+ csoportot kevés génhiba jellemzi, onkogén mutációkat alig lehet kimutatni bennük, ha csak nem az Ázsiában relatíve gyakori H-RAS mutációt. A szupresszor gének vonatkozásában sem lehet sajátosságokat észlelni, mert a HPV+ HNC-t vad típusú p53 és vad típusú ARF/INK4A/INK4B gének (intakt 9. kromoszóma) jellemzi. Ami a HNC-re általában jellemző EGFR expressziót illeti, a HPV+ HNC-ben semmilyen génhiba vagy kópiaszám-eltérés általában nem fordul elő.

Ennél jóval heterogénebb molekuláris szempontból a kémiai karcinogenezis révén keletkező ún. HPV- HNC. A p53 mutációs státus alapján két csoportra osztható, a mutált és a vad p53-mal jellemezhető HNC-re. A vad p53-mal

jellemezett HNC további két csoportra osztható az ARF/INK4A/INK4B deléciója alapján: miután létezik egy vad és mutált alcsoport is. Az EGFR génhibák vonatkozásában a fenti 3 csoport eltér egymástól annyiban, hogy a mutált p53-mal jellemezhető HNC-ben a leggyakoribb az amplifikáció vagy magas poliszómia. Ebben az alcsoportban a cyclinD1 fokozott expressziója esetleg amplifikációja is kimutatható. Ugyanakkor a másik két alcsoportban is gyakori a megemelkedett EGFR kópiaszám (5).

Szövettanilag a HPV+ HNC gyakrabban verrukózus jellegű, általában magasabban differenciált és egyértelműen kedvezőbb prognózisú betegség a HPV- variánshoz képest (2). Másrészt, a fokozott EGFR expresszió genetikai és/vagy fehérje szinten egyértelműen kedvezőtlen prognosztikus tényező a HNC-ben (6).

Anatómiai lokalizáció

Ami az anatómiai elhelyezkedést illeti, bár hajlamos a klinikum is és a patológia is, sőt, sokszor a kutatók is fej-nyaki daganatról beszélni, az anatómiai lokalizáció bizonyon igen eltérő progressziós képességet takarhat. Ebből a szempontból a pharynx, hypopharynx daganatai viselkednek sokkal malignusabban, amely klinikai sajátosság régóta ismert, ugyanakkor ennek molekuláris háttere a mai napig nem világos. Az eltérő biológiai viselkedésre eddig az volt az elfogadott magyarázat, hogy a nyirokerezettség, a szubmukozális kötőszövet eltérő összetétele, a vaszkularizációs sajátosságok adnának magyarázatot arra, hogy a pharynx, hypopharynx daganatai malignusabban viselkednek (7). A fej-nyaki daganatok vaszkularizációja azonban az anatómiai lokalizáció függvényében nem mutat eltérést, saját és más vizsgálatok alapján (8). A másik lehetséges magyarázat az volna, hogy ezen progresszióra hajlamosabb helyeken a daganat növekedése akceleráltabb. Azonban a vizsgálatok ezt a magyarázatot sem igazolták.

Felvetettük azt a lehetőséget, hogy az eltérő anatómiai lokalizációban ugyanazon típusú elszarusodó laphámráknak esetleg eltérő génexpressziós profilja van. Ebből a célból, az ún. metasztatikus gének expresszióját vizsgáltuk, egy makrochip segítségével (ez 96 gént jelent), és összehasonlítottuk a glottis, illetve a hypopharynx daganatainak expressziós profilját. Vizsgálataink azt mutatták, hogy a 96 vizsgált génből 18, azaz kb. 20% ezen inváziós gének közül eltérő expressziós mintázatot mutat a két lokalizációban (9). Ami érdekes, hogy a kevésbé rosszabb indulatú tumortípusban (larynx) az NM1 metasztázis szupresszor gén az oszteopontin, CD44, integrin $\alpha 5$ és $\alpha 6$, illetve az

1. táblázat

A fej-nyaki rákok molekuláris klasszifikációja (HNC: fej-nyaki laphámrák)

GENETIKAI MARKER	HNC1	HNC2	HNC3	HNC4
HPV	+	-	-	-
P53 mutáció	-	+	-	-
9. kromoszóma deléció (ARF/INK4A/B)	-	+	+	-
EGFR	(+)	+++	++	++

MMP1 mátrix-metalloproteáz, illetve a plazminogén aktivátor inhibitor (PAI1) expressziója figyelhető meg, és a metasztázis szuppresszor gének közül a laryngealis tumorokban magasabb szintű expressziót lehet megfigyelni a DCC, illetve E-kadherin esetében, szemben a hypopharynx tumoraival (9). Azt tudjuk, hogy a metasztázis szuppresszor gének elvesztése fokozott progressziós készséget jelenthet. Ezen vizsgálatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a laryngealis tumorok progresszióját sok, a tumor matrix kölcsönhatásban szerepet játszó gén határozza meg. Láthatóan a hypopharynx tumorai esetében ez a sokszínűség elvész, meghatározó gének a transzmembrán szerin-proteáz-4-es, FGF és az FSC onkogén overexpressziója, illetve több metasztázis szuppresszor elvesztése (9). Ezen megfigyelések mellett szólnak, hogy az anatómiai környezet, tehát a fej-nyaki daganat lokalizációja igenis befolyásolja a daganat génextpressziós mintázatát, amely kihathat a progressziós készsége is.

Hormonális környezet

Fontos mikrokörnyezeti hatás a hormonális mikrokörnyezet is, amely befolyásolhatja a fej-nyaki daganatok progresszióját (is). A fej-nyaki daganatos betegek döntő részben dohányos, alkoholista betegek, akiknek a máj-funkciójuk csökken, ennek eredményeként az FSH és LH szérumszintje megemelkedik és a kedvezőtlen prognózis markere (10). A kérdés csak az volt, hogy hogyan befolyásolja a hormonális milió a fej-nyaki daganatok progresszióját. Évtizedek óta vizsgálják azt a lehetősége, hogy a fej-nyaki daganatok ösztrogén- és progeszteronreceptort expresszálhatnak, azonban csak az elmúlt időszakban sikerült egzakt molekuláris vizsgálatokkal igazolni, hogy valóban autentikus ösztrogén- és progeszteronreceptor expresszálódik a fej-nyaki daganatok közel 50%-ában (11). Az ösztrogénreceptor izoformái közül dominálón az α -izoformát lehet kimutatni, kisebb részben a β -izoformát és közel 50%-ában a tumoroknak progeszteronreceptor is expresszálódik, sőt a tumorok egy jelentős részében ún. funkcionális ösztrogénreceptor-expresszió mutatható ki, azaz ösztrogénreceptor progeszteronreceptorral együtt expresszálódik. A molekuláris vizsgálatok mellett az immunhisztokémiai vizsgálatok igazolták, hogy a receptor magában a daganatsejtben és azon belül is az autentikus lokalizációban, tehát sejtmagban mutatható ki. A túlélési vizsgálatok azt mutatták, hogy az ösztrogénreceptor-pozitív fej-nyaki daganatos betegek (ez esetben a túlélési vizsgálatok csak a glotticus tumorokra vonatkoztak), 5 éves túlélése szignifikánsan rosszabb, mint az ösztrogénreceptor-negatív daganatoké (11).

Lokális invázió

A recidívakészség mellett a fej-nyaki daganatok ún. lokális inváziós készsége is meghatározó tényezője a progresszióknak. Szövettanilag a fej-nyaki daganatok növekedése két formában nyilvánul meg. Az egyik az ún. kompressziós típusú növekedés, amikor a daganat körülírt fészkek formájában növekszik, és mintegy komprimálja a

környező kötőszövetet, a másik az ún. infiltratív növekedés. Természetesen a két szélsőséges viselkedés egy daganaton belül egyszerre is felléphet, tehát a tumor egy része mutat csak infiltratív növekedést. Hogy milyen gének expressziója lehet a háttérben, amely ezt a típusú eltérő biológiai viselkedést eredményezi, arra nézve nagyon sok vizsgálat található az irodalomban és a tumorsejtek extracelluláris kölcsönhatást meghatározó génjeit kell számba vennünk.

A fej-nyaki daganatok progressziójának alapvető jellegzetessége az ún. sejtdhéziós molekulák, ezek között is az epithelialis kadherin expressziójának lecsökkenése, amelyek a sejt közötti kapcsolatok fellazulásához vezet, ezt általában, az ún. β -katenin-expresszió elvesztése is kíséri, és ez a jelenség rossz prognózis markerének is számít (12). Másik oldalról viszont ezen laphámráksejtekben integrinexpresszió fokozódik, mégpedig általában az α 6 β 4 integrin, míg a β 1-es integrin elvesztése következik be (13). Hogy ezen integrin expressziós változás hogyan vezet fokozott invazivitáshoz, arra nézve is vannak érdekes vizsgálatok, amelyek azt mutatják, hogy az ilyen változáson átment tumorokban a mátrix-metalloproteáz MMP-3 fokozott expressziója következik be, ennek oka pedig az új integrin profil eredményeként megváltozott tirozin-kinázok expressziója (Fyn és Fak kinázoké) (14). A sejtdhéziós molekulák közül nemcsak a kadherin és az integrinek expressziója változik, hanem a CD44-é is, amely metasztázist elősegítő gén a gastrointestinalis tumorok esetében. A fej-nyaki daganatok esetében azonban más a szerepe, miután a fej-nyaki laphám konstitutívan expresszálja ezt a molekulát és a malignus transzformáció során általában ennek a génnek az elvesztése következik be (15). Egy érdekes sejtdhéziós molekula, az elasztinreceptor expressziója is fokozódik a fej-nyaki daganatokban, amely receptor, amely a mások által galektin 3-nak hívott molekula. Kiderült, hogy ez kettős funkciót betöltő receptor, mert egyrészt matrix receptor a környező elasztikus kötőszövet lebontásában játszva szerepet, másrészt pedig apoptózis inhibitor (16).

Természetesen a környező matrix lebontása a fej-nyaki daganatok esetében is alapvető szükséglet, amelyet a különböző proteázok végeznek, amelyek közül pl. a hypopharynx daganataiban a matrix-metalloproteáz MMP-2-es fokozott expressziója mutatható ki (17), de emellett általában az MMP9-es is fokozottan expresszálódik. Érdekes módon a metalloproteáz inhibitorok expressziója is fokozódik a fej-nyaki daganatokban. Kimutatták, hogy HNC-ben a katepszinek is fokozottan expresszálódnak, elsősorban a B és a H típusúak, illetve inhibitoraik expressziója is lecsökken és nemcsak a lokális recidíva, hanem a túlélést is negatívan befolyásolják ezek a jelenségek (18).

A proteolitikus képesség mellett természetesen a fej-nyaki daganat sejteknek is migrációs képességgel kell rendelkezni ahhoz, hogy a lokális invázió és a lymphogén áttétképzés elindulhasson. A fej-nyaki daganatok is a klasszikusnak nevezhető autokrin, részben parakrin mechanizmusokat használják. Az autokrin mechanizmus az autokrin motilitási faktor (AMF) faktor expressziója révén valósul meg, amely egy foszfohexóz-izomeráz enzim és ennek receptora a gp78 kemokin-receptor, amely szintén

expresszálódik a fej-nyaki tumorokban, és így autokrin kör alakul ki. Az ilyen AMF/gp78 expressziót mutató daganatok progressziója kifejezettebb és a betegek túlélése rosszabb (19). Ugyanakkor nemcsak autokrin, hanem parakrin mechanizmusok is befolyásolják a fej-nyaki daganatok migrációját, amiben vezető szerepet játszik az a tény, hogy a MET onkogén a tumorok jelentős részében expresszálódik és így a stromális HGF ligand és a MET-et pozitív tumorsejtek találkozása révén egy fontos migrációs stimulus jön létre, és a MET expresszáló fej-nyaki daganatok sugárterápiára való érzékenysége is sokkal rosszabb, illetve az 5 éves túlélése is a betegeknek is rosszabb (20).

Angiogenezis

A fej-nyaki daganatok esetében tulajdonképpen peritumorális daganatsejtfészkek körüli angiogenezisről és mikrovaszkuláris hálózatról beszélhetünk. Az irodalom nagyon ellentmondásos, azonban elsősorban a korai vizsgálatok nem tettek különbséget a nyirok-, illetve a vérerek között, ezért ezen vizsgálatokra nem lehet alapozni semmilyen következtetést. Újabb vizsgálatok pedig, amelyek a vérerek denzitásának és a progresszióknak esetleges kapcsolatait vizsgálták, nem találtak összefüggést ezek között. Ugyanakkor az is egyértelmű, hogy a hypoxiás fej-nyaki daganatokban fokozott VEGF (vaszkuláris endothelialis növekedés faktor) expresszió található, méghozzá annak mindkét izoformája az A és C, amely a vér-, illetve a nyirokér proliferációjáért lenne felelős (21). Úgy tűnik, hogy más citokinek, mint pl. TNF α , illetve az IL1 fokozott expressziója is kimutatható. Érdekes módon függetlenül az érdenzitástól, a VEGF expresszió fokozódása a rossz prognózis markere, azonban ennek a mechanizmusa még nem tisztázott.

A fej-nyaki daganatokat tipikusan *limfatikus disszemináció jellemzi*, az új vizsgálatok azt mutatják, hogy a fej-nyaki daganatokban nemcsak érproliferáció, hanem nyirokér-proliferáció is kialakul (22). A nyirokerek proliferációját pedig a VEGF-C és -D izotípusa generálja, és a nyirokérdenzitás és a fej-nyaki daganatok nyirokcsomó áttétképző képessége között egyértelmű és lineáris összefüggést mutattak ki. Így tehát úgy néz ki, hogy a limfangiogenezis egy nagyon fontos prognosztikus tényezője a fej-nyaki daganatoknak.

Az angiogenezis, illetve az érdenzitás a fej-nyaki daganatok esetében nem szolgál progressziós markerként és nem ad magyarázatot a fej-nyaki daganatok terjedésére, hiszen hematogén áttétképzés vagy nincs jelen sokáig, vagy csak a betegség nagyon késő fázisában lép fel. Ugyanakkor jelentősen befolyásolja a recidívát, illetve a terápiaérzékenységet, mégpedig azon okból, hogy a tumorszövet térfogatának növekedése igen gyakran hypoxiához vezet. A hypoxia szabályozó mechanizmus pedig a fej-nyaki daganatok esetében is meghatározó molekuláris tényező a progresszió szempontjából. A fej-nyaki rákok egy részében a HIF1 α expresszió fokozott, ugyanakkor egy friss vizsgálat azt mutatta, hogy a HIF1 α expresszáló fej-nyaki daganatok prognózisa, illetve a bete-

gek túlélése szignifikánsan jobb a HIF1 α -negatív tumorokhoz képest (23).

A fej-nyaki daganatok kemo- és radioterápiája az oxigenizációtól függően sikeres, ezért feltételezhető hogy a HIF1 α mechanizmus és a sikeres kemo- és radioterápia között kapcsolat áll fenn, azonban ennek pontos molekuláris részletei még nem tisztázottak. Ehhez kapcsolódik az, hogy bár a HNC éreztsége nem prognosztikai tényező, de a sugárterápiára kialakuló antiangiogén hatás és érszámcsökkenés szignifikáns prediktív markernek bizonyult (24). Ezek a megfigyelések erősítik azokat a korábbiakat, amelyek a sugárterápia hatásaiban egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a daganatos erekre gyakorolt hatásnak a direkt antitumorális hatás mellett.

Az EGFR gén eltérései HNC-ben

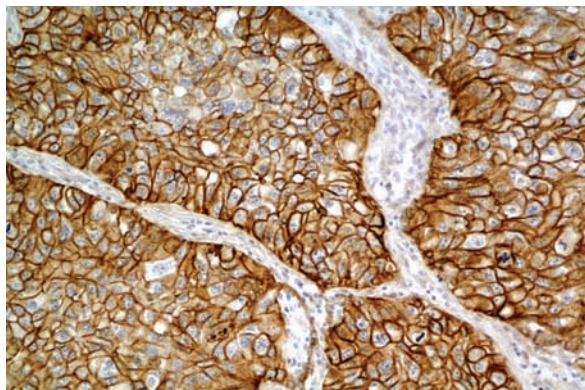
Miután a HNC egyik molekuláris markere az EGFR, fontos számba venni, hogy milyen adatok vannak génhibáira vonatkozóan. Korábban már említettük, hogy az EGFR amplifikáció gyakorlatilag a HPV-/mutáns p53-mal jellemzett alcsoport jellemzője, ahol gyakorisága 20% körül lehet a közlések szerint. Az EGFR magas kópiaszáma a 7. kromoszóma poliszómiájának köszönhető, aminek gyakorisága a HPV- HNC-n belül 50%-os is lehet (4).

Az EGFR 1-intron CA-ismétlődés hossza egyedileg variábilis és ha rövidebb, akkor fokozott EGFR expresszióval párosul. Az EGFR promoter régiójának polimorfizmusa a 191- és 216-os kodonban szintén képes az EGFR expresszió fokozódását kiváltani (25). Egy másik vizsgálatban az EGFR R497K polimorfizmus vezetett fokozott EGFR expresszióhoz és ezzel kedvezőtlenebb HNC prognózishoz (26). Sokan vizsgálták az EGFR tirozin-kináz régiójának hibáit HNC-ben nem utolsó sorban a tüdőrákban észlelt mutációs gyakoriság miatt, de igen alacsony frekvenciával észleltek hasonló típusú funkcionyerő mutációkat és azokat is csak is és kizárólag ázsiai betegekben (27). Ugyanakkor az EGFR extracelluláris doménjének mutációja a glioblastoma egyik molekuláris jellemzője. HNC-ben ezt keveset vizsgálták, de egy tanulmányban igen magasnak, több mint 40%-osnak találták, azonban ezekben az esetekben a tumorok heterozigóták voltak az EGFR génre vonatkozóan (28).

Az EGFR-t korábban immunhisztokémiailag mutatták ki HNC-ben és ennek alapján mondták azt, hogy a HNC 80–90%-a EGFR+ (2. ábra) (29). Az újabb molekuláris alapú elemzések azzal a kiábrándító eredménnyel jártak, hogy az EGFR fehérje expressziója nem függ össze valamilyen EGFR génhiba megjelenésével HNC-ben (25).

A jelátviteli pályák genetikai és funkcionális eltérései HNC-ben

Az EGFR jelpálya főleg a RAS-RAF-MAPK és a lipid-kináz útvonalakat használja. Több daganatban is az EGFR és a RAS/RAF génhibái kizárják egymást (vastagbélrák és nem kissejtes tüdőrák) (30, 31). A RAS mutációja igen gyakori hazánkban (is) a dohányzó tüdőrákosok



2. ábra

EGFR protein expressziója glotticus laphámrákban. Intenzív (+++) membrán jelölődés mutatható ki a daganatsejtek döntő többségén az EGFR extracelluláris szakaszára specifikus antitest segítségével.

körében (K-RAS mutáció 35–40%). A hasonló etiológiájú HNC-ben a K-RAS mutáció gyakorlatilag nem fordul elő, helyette, főleg az ázsiai etnikumú populációkban, a H-RAS mutáció mutatható ki 10–20%-os gyakorisággal, az is elsősorban a HPV+ HNC variánsokban (32). Ezen jelpálya szomszédos elemének számító B-RAF gén, mely más carcinomákban változóan, de mutált, HNC-ben mindig vad típusú.

Újabbán a lipid-kináz útvonal aktivitásának jelentősége merült fel HNC-ben. A PI3CA gén mutációjának gya-

korisága ázsiai etnikumú HNC-s betegekben 10% (33), azonban földrésziunkön nem ismert. Ugyanakkor a jelpálya funkcionális aktivitása gyakori, ami a foszfo-EGFR + foszfo-AKT + foszfo-S6 státussal jellemezhető, ami egyes vizsgálatokban elérheti az 50%-os gyakoriságot (34). Érdekes, hogy az AKT-útvonal aktiválódása az EGFR aktivitásától függetlenül is létre jöhet, sőt, a HNC egy kisebb csoportjában az mTOR aktivitás az AKT aktivitása nélkül is kialakulhat. Ugyanakkor ezen funkcionális eltérések mögötti genetikai sajátosságok jelenleg még nem ismertek.

A HNC molekuláris terápia: napjaink valósága

EGFR-t célzó terápia

A HNC kezelése az elmúlt évtizedekben a sebészi terápia mellett a kombinált kemo- és radioterápia alkalmazása révén fejlődött, mely napjainkra teljesítőképessége határáig ért. További fejlődést a HNC molekuláris sajátosságaira alapozott kezelés jelentheti. Miután a HNC egyik védjegye az EGFR expresszió, ezért is volt természetes, hogy az új EGFR-t célzó gyógyszerek a HNC terápiajában is vizsgálatra kerültek, így az anti-EGFR antitestterápia (cetuximab), illetve a TK-inhibitorok, mint a gefitinib, erlotinib és a lapatinib (35). Figyelembe véve a kombinált kezelések relatív sikerét, az új EGFR-elleni kezelések inkább kombinációs mint monoterápiák voltak. Az anti-EGFR antitestterápia gyakorlatilag csak fázis II. vizsgálatokig jutott, és nem tudta felül múlni a kombinációs kezelések ha-

2. táblázat

EGFR-t célzó jelentősebb klinikai vizsgálatok fej-nyaki rákok esetében

GYÓGY-SZER	FÁZIS	DAGANAT-STÁDIUM	KEZELÉS	BETEG SZÁM	CR %	PR %	SD %	CoR %	TTP (h)	PFS (h)	OS (h)
Cetuximab	III	Első vonal, R- HNC	Cetuximab 400 mg/m ² , majd heti 250 mg/m ² + RT RT	211	-	-	-	50	-	17,1	49
				213	-	-	-	41	-	12,4	29,3
Cetuximab	III	Másodvonal, R/M HNC	Cisplatin + Cetuximab Cisplatin+placebo	57	-	26	-	26	-	4,2	9,2
				60	-	10	-	10	-	2,7	8
Cetuximab	III	Első vonal R/M HNC	Cisplatin +5FU+cetuximab Cisplatin 5FU	220	-	-	-	36	-	5,6	10,1
				222	-	-	-	20	-	3,3	7,4
Gefitinib	III	Másod, harmavonal R/M HNC	Gefitinib 250 mg per nap Gefitinib 500 mg per nap	158	-	2,7	-	2,7	-	-	5,6
				167	-	7,6	-	7,6	-	-	6
Erlotinib	II	Másod- harmadvonal R/M HNC	Erlotinib 150 mg per nap	115	0	4,3	33,9	38,2	-	2,3	6
Lapatinib	II	R/M HNC + (A) vagy - (B) előzetes EGFR inhibitor kezelés	Lapatinib 1500 mg per nap (A) Lapatinib 1500 mg per nap (B)	27	0	0	37	37	1,6	-	-
				15	0	0	20	20	1,7	-	-
Erlotinib	II	Első vonal R/M HNC	Cisplatin + erlotinib 100 mg per nap	44	3	19	49	71	-	3,3	7,9
Erlotinib	II	Első vonal R/M HNSCC	Cisplatin + docetaxel + erlotinib 150 mg per nap	47	8	58	28	94	94	6	11

RT= sugárterápia, R= recurrens, M= metasztatikus, HCN= fej-nyaki laphámrák, H= hónap, CoR= kontroll arány, CR= komplett válasz, PR= részleges válasz, SD= stabil betegség

tékonyágát. Ugyanez mondható el az EGFR–TK inhibitorokkal folytatott fázis II. vizsgálatokról is.

Ezzel szemben a HNC kombinált kezelésében az első nagy áttörést a cetuximab-kezelés hagyományos sugárterápiával történő kombinációja hozta a lokálisan előrehaladott betegség esetében (36). A sugárterápia magas dózissal történt, melyet a szokásos heti cetuximab-kezeléssel egészítettek ki (2. táblázat). A fázis III. vizsgálat elsődleges végpontja a lokoregionális kontroll volt, és csak másodlagos végpont volt a progressziómentes és teljes túlélés, a vizsgálat sikerrel zárult. Ötvennégy hónapos követés mellett a kombinációs kezelés alatti teljes túlélés szignifikánsan megnőtt a csak sugárkezelt csoporthoz képest, hasonlóan a progressziómentes túléléshez, ami a protokoll törzskönyvezéséhez vezetett.

Hasonlóan sikeres volt a cetuximab-kezelés kombinációja platinabázisú kemoterápiával (37). Bár a másodvonalbeli kezelésként alkalmazva rekuráló vagy áttétes HNC esetében csak a válaszadási arányt növelte meg szignifikánsan az anti-EGFR antitest-kezelés (2. táblázat), elsővonalban alkalmazva mind a progressziómentes, mind a teljes túlélést szignifikánsan növelte a csak platinaalapú kombináció hatásához képest. Egy metaanalízis az összes cetuximab-vizsgálat adatait elemezve hasonló következtetésre jutott (38). Mindezek alapján megállapítható, hogy az anti-EGFR antitestterápia mind kemo-, mind pedig sugárterápiával kombinációban igen hatékony a HNC kezelésében. Ugyanakkor az EGFR-TK inhibitorok hasonló klinikai aktivitására vonatkozó evidenciákkal még nem rendelkezünk.

Az EGFR-t célzó kezelések egyik kulcskérdése, hogy vajon meg lehet-e határozni azon betegek körét, amelyek számára igazán előnyt jelent ez a célzott terápia. HNC-ben az EGFR TK mutációja nem fordul elő, így ilyen betegek nem lehet számítani. Az eddigi vizsgálatok során az EGFR protein pozitívitas nem volt beválasztási kritérium és utólagos elemzések alig történtek. Az egyik amúgy félsikerrel zárult vizsgálatban (38) a relatíve alacsonyabb szintű EGFR expresszió (80% alatt) jelentett előnyt a betegek számára. Az EGFR gént érintő egyéb genetikai eltérések közül felmerült az extracelluláris domént érintő deléció jelentősége HNC-ben. A kis klinikai anyagon végzett elemzés alapján meglepően nagy gyakorisággal lehetett tapasztalni az EGFRvIII deléciós variáns heterológ megjelenését (42%) HNC-ben. Az ilyen ligandkötő szakasz hiányos HNC-sejtekben az EGFR konstitutívan aktív volt, de cetuximabra rezisztens volt a ligand-kötő szakasz hiánya miatt (28). HNC-ben az EGFR gén kópiaszámának emelkedése relatíve gyakori (39), azonban nincsenek elemzések ennek szerepéről a cetuximab-terápia hatékonyságában.

Más daganatok esetében kiderült, hogy az EGFR protein expresszió önmagában nem hatékony a cetuximab klinikai hatékonyságának predikciójára, aminek egyik okaként felmerült az antitestterápia immunológiai hatása is, mivel a cetuximab egér-humán kiméra antitest, mely megfelelő immunválasz kialakítására is képes lehet. Miután a cetuximab a célsejtbe kötődik, ezért teoretikusan lehetőség van antitestmediált celluláris citotoxicitási reakció kifejlődésére. Ennek egyik eleme azonban az effektor sejtek

(pl. NK sejt) felszínén lévő FcR és annak genetikai polimorfizmusa. Más daganatokban már vannak adatok arra nézve, hogy az antitestterápia hatékonyságának egyik prediktora a beteg FcR polimorfizmusa. Hogy ennek szerepe lehet a HNC esetében is, arra nézve már rendelkezünk preklínikai adatokkal, ami alapján a beteg FcgRIIIa V/V polimorfizmusa jóval nagyobb esélyt teremt a HNC-sejtek elleni sikeres immunválasz kialakulására mint az F/F genotípus (40). Hogy ez a klinikai hatékonyság szempontjából is szignifikáns tényező arra nézve természetesen prospektív klinikai vizsgálatokra van szükség.

Anti-angiogén terápia

Fentiekben már szó volt arról, hogy a HNC gazdagon erezett daganat, melyben a nyirok- és vérerek is fontos komponensek, bár jelentőségüket a progresszióban még vitatják. Rekuráló vagy metasztatikus HNC esetében az antiangiogén terápiát fázis II. vizsgálatokban tesztelték (3. táblázat). Meglepő volt hogy mind anti-EGFR TK-inhibitorral, mind pemetrexeddel kombinálva az anti-VEGF antitestterápia (bevacizumab) első-, illetve másodvonalban 4–18% komplett választ, 10–27% részleges választ és több mint 50% stabilizációt eredményezett ami alapján a vizsgálatok tovább folynak (3. táblázat, ref 35).

Az ún. antiangiogén terápiák másik útja a multitarget kinázgátlók alkalmazása. HNC-ben első-, illetve másodvonalban monoterápiában került kipróbálásra (fázis II.) a sorafenib (VEGFR, PDGFR, Flt3 és KIT-gátló). Ezen vizsgálatokban komplett választ nem észleltek, csak ritkán részlegeset, míg az esetek jelentős százalékában (>40%) stabilizálódást (3. táblázat). A sorafenib tesztelésének egyik racionális indoka a VEGFR3 gátló képessége, ami a nyirokér-proliferáció fő jellemzője, aminek a HNC progressziója szempontjából bizonyítottan klinikopatológiai jelentőségű (35).

A HPV+ HNC terápiája

Korábban bemutattuk, hogy a HNC egyik nagy alcsoportja a HPV+ csoport, melyet jóval kedvezőbb prognózis jellemez. A kérdés az, hogy a klasszikus kemoradioterápia vagy a célzott terápiák vonatkozásában van-e jelentősége a HPV-státusnak. Ez a kérdés azért is jelentős, mert az irodalom egyelőre meglehetősen tanácstalan arra nézve, hogy van-e valamilyen prediktív marker ezen terápiák vonatkozásában. Két nagy klinikai tanulmány is arra a következtetésre jutott, hogy a HNC kemoterápiájának hatékonyságát a tumor HPV-státusa igen hatékonyan képes megjósolni olyannyira, hogy ez gyakorlatilag elsőfokú evidencia lett (41, 42). A vizsgálatok bemutatták, hogy a HPV+ HNC kemoterápiás érzékenysége szignifikánsan nagyobb a nem-HPV-s csoporthoz képest. Másrésztől több vizsgálat is igazolta, hogy a magas EGFR pozitívitas HNC esetében kedvezőtlen prediktív marker a kemoradioterápia hatékonyságát illetően (6). Mindezek alapján a HNC EGFR és HPV státusának meghatározása a mindennapi rutin diagnosztika részévé kell hogy váljon amely révén a kemo-radioterápia hatékonysága tovább fokozható.

3. táblázat

Klinikai vizsgálatok angiogenezisgátlókkal fej-nyaki rákokban

GYÓGY-SZER	FÁ-ZIS	DAGANAT-STÁDIUM	KEZELÉS	BETEG SZÁM	CR %	PR %	SD %	CoR %	TTP (h)	PFS (h)	OS (h)
Bevacizumab	II	Első, másodvonal, R/M HNC	Bevacizumab 15 mg/kg q3w + erlotinib 150 mg per nap	51	4	10	56	70	70	4	7
Bevacizumab	II	Első, másodvonal, R/M HNC	Bevacizumab 15 mg/kg q3w + pemetrexed	14	18	27	54	99	99	6	–
Sorafenib	II	Első, másodvonal, R/M HNC	Sorafenib 800 mg per nap	44	0	3	45	48	4,2	–	8
Sorafenib	II	másodvonal R/M HNC	Sorafenib 800 mg per nap	28	0	4	37	41	1,8	–	4

RT= sugárterápia, R= recurrens, M= metasztatikus, HCN= fej-nyaki laphámrák, H= hónap, CoR= kontroll arány, CR= komplett válasz, PR= részleges válasz, SD= stabil betegség

Következtetések

A HNC kemoradioterápiája a lokálisan vagy szisztémásan előrehaladott betegség kezelésének alapja lett. Ugyanakkor a HNC molekuláris patológiájának megismerése sok olyan új progressziós és prediktív markert adott kezünkbe amelyek alkalmazásával a klasszikus citotoxikus terápia hatékonysága fokozható. Másrészt, ezek a vizsgálatok világosan meghatározták azt is hogy a HNC is

azon daganatok körébe tartozik, amely érzékeny az EGFR-t célzó terápiák, elsősorban az antitestterápiák iránt. A közeljövő feladata az, hogy az ilyen célzott terápiák iránt leginkább szenzitív daganatok körét pontosan meghatározzuk. Ebből a szempontból nemcsak a pozitív prediktív tényező(k) meghatározásának (EGFR genetikai státusa) hanem az esetleges negatív prediktív tényezők meghatározásának is fontos szerepe lesz.

Irodalom

- Kásler M, Ottó Sz. Európai és hazai kihívások az onkológiában. *Magyar Onkológia* 2008; 52:21-33.
- Döbrössy L. Epidemiology of head and neck cancer. *Cancer Metast Rev* 2005; 24:9-17.
- Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, Szentkúti G, Kurcsics J, Csernák E, Tóth E, Kásler M. Human papillomavirus in head and neck cancer: Molecular biology and clinicopathological correlations. *Cancer Metast Rev* 2005; 24:19-34.
- Perrone F, Suardi S, Pastore E, Casieri P, Orsenigo M, Caramuta S, Dagrada G, Losa M, Licitra L, Bossi P, Staurenco S, Oggionni M, Locati L, Cantu G, Squadrilli M, Carbone A, Pierotti MA, Pilotti S. Molecular and cytogenetic subgroups of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:6643-51.
- Temam S, Kawaguchi H, El-Naggar AK, Jelinek J, Tang H, Liu DD, Lang W, Issa JP, Lee JJ, Mao L. Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25:2164-70.
- Rogers J, Harrington KJ, Rhys-Evans P, o-Charoenrat P, Eccles SA. Biological significance of c-erbB family oncogenes in head and neck cancer. *Cancer Metast Rev* 2005; 24:47-69.
- Sidransky D. Molecular biology of head and neck tumors. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology* Eds: DeVita T, Jr., Hellman S, Rosenberg SA. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997; pp. 735
- Lukits J, Timár J, Juhász A, Döme B, Paku S, Répássy G. Progression difference between cancer of the larynx and hypopharynx is not due to tumor size and vascularization. *Otolaryngol Head Neck Surg* 201; 125:18-22.
- Timár J, Csuka O, Remenár É, Répássy G, Kásler M. Progression of head and neck squamous cell cancer. *Cancer Metast Rev* 2005; 24:107-127.
- Remenár E, Számel I, Budai B, Vincze B, Gaudi I, Gundy S, Kásler M. Increase of hypophyseal hormone levels in male head and neck cancer patients. *Pathol Oncol Res* 2007; 13:341-4.
- Lukits J, Remenár E, Rásó E, Ladányi A, Kásler M, Timár J. Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- and progesterone receptors in head and neck cancer. *Int J Oncol* 2007; 30:155-60.
- Chow V, Yue APW, Lam KY, Tsai GSW, Ho WK, Wei WI. A comparative study of clinicopathological significance of E-cadherin and catenins () expression in the surgical management of oral tongue carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127:59-63.
- Mercurio AM, Rabinovitz I, Shaw LM. The alpha 6 beta 4 integrin and epithelial cell migration. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13:541-545.
- Li X, Yang Y, Hu Y, Dang D, Regezi J, Schmidt BL, Atakilit A, Chen B, Ellis D, Ramos DM. $\alpha\beta 6$ -Fyn signaling promotes oral cancer progression. *J Biol Chem* 2003; 278:41646-41653.
- Rodrigo JP, Dominguez F, Alvarez C, Gonzalez MV, Herrero A, Suarez C. Clinicopathologic significance of expression of CD44s and CD44v6 isoforms in squamous carcinoma of the supraglottic larynx. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:67-72.
- Honjo Y, Inohara H, Akahani S, Yoshii T, Takenaka Y, Yoshida J, Hattori K, Tomiyama Y, Raz A, Kubi T. Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4635-4640.
- Répássy G, Forster-Horváth Cs, Juhász A, Ádány R, Tamássy A, Timár J. Expression of invasion markers CD44v6/v3, NM23 and MMP2 in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Pathol Oncol Res* 1998; 4:14-21.
- Smid L, Strojjan P, Budihna M, Skrk J, Vrhovec J, Zargi M, Kos J. Prognostic value of cathepsins B, L and stefins A and B in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otolaryngol* 1997; 254:150-153.

19. Niinaka Y, Haga A, Negishi A, Yoshimasu H, Raz A, Amagasa T: Regulation of cell motility via high and low affinity autocrine motility factor (AMF) receptor in human oral squamous carcinoma cells. *Oral Oncology* 2002; 38:49-55.
20. Cortesina G, Martone T, Galeazzi E, Olivero M, De Stefani A, Bussi M, Valente G, Comoglio PM, Di Renzo MF: Staging of head and neck squamous cell carcinoma using the met oncogene product as marker of tumor cells in lymph node metastases. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2000; 89:286-292.
21. O-charoenrat P, Rhys-Evans P, Eccles SA: Expression of vascular endothelial growth factor family members in head and neck squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis. *Cancer* 2001; 92:556-568.
22. Van Trappen PO, Pepper MS: Lymphatic dissemination of tumour cells and the formation micrometastases. *Lancet Oncol* 2002; 3:44-52.
23. Dunst J, Stadler P, Becker A, Lautenschläger C, Poelz T, Hänsgen G, Molls M, Kuhnt T: Tumor volume and tumor hypoxia in head and neck cancers. The amount of the hypoxic volume is important. *Strahlenther Onkol* 2003; 179:521-526.
24. Lövey J, Lukits J, Remenár E, Koronczay K, Kásler M, Németh G, Timár J. Antiangiogenic effects of radiotherapy but not initial microvessel density predict survival in inoperable oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2006; 182:149-56.
25. Cohen EE. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24:2659-65.
26. Bandrés E, Barricarte R, Cantero C, Honorato B, Malumbres R, Zárate R, Alcalde J, García-Foncillas J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) polymorphisms and survival in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2007; 43:713-9.
27. Lemos-González Y, Páez de la Cadena M, Rodríguez-Berrocal FJ, Rodríguez-Piñeiro AM, Pallas E, Valverde D. Absence of activating mutations in the EGFR kinase domain in Spanish head and neck cancer patients. *Tumour Biol* 2007; 28:273-9.
28. Sok JC, Coppelli FM, Thomas SM, Lango MN, Xi S, Hunt JL, Freilino ML, Graner MW, Wikstrand CJ, Bigner DD, Gooding WE, Furnari FB, Grandis JR. Mutant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII) contributes to head and neck cancer growth and resistance to EGFR targeting. *Clin Cancer Res* 2006; 12:5064-73.
29. Psyrri A, Yu Z, Weinberger PM, Sasaki C, Haffty B, Camp R, Rimm D, Burtness BA. Quantitative determination of nuclear and cytoplasmic epidermal growth factor receptor expression in oropharyngeal squamous cell cancer by using automated quantitative analysis. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5856-62.
30. Timár J, Ostoros Gy. Az epidermális növekedési faktor receptorának molekuláris diagnosztikája nem kissejtes tüdőrákban. *LAM* 2007; 17:681-687.
31. Timár J, Lang I. Az epidermális növekedési faktor receptorát célzó terápiák RAS paradoxona. *Magyar Onkologia* 2008; 52:185-91.
32. Sathyan KM, Nalinakumari KR, Kannan S. H-Ras mutation modulates the expression of major cell cycle regulatory proteins and disease prognosis in oral carcinoma. *Mod Pathol* 2007; 20:1141-8.
33. Murugan AK, Hong NT, Fukui Y, Munirajan AK, Tsuchida N. Oncogenic mutations of the PIK3CA gene in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Oncol* 2008; 32:101-11.
34. Molinolo AA, Hewitt SM, Amornphimoltham P, Keelawat S, Rangdaeng S, Meneses Garcia A, Raimondi AR, Jufe R, Itoiz M, Gao Y, Saranath D, Kaleebi GS, Yoo GH, Leak L, Myers EM, Shintani S, Wong D, Massey HD, Yeudall WA, Lonardo F, Ensley J, Gutkind JS. Dissecting the Akt/mammalian target of rapamycin signaling network: emerging results from the head and neck cancer tissue array initiative. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4964-73.
35. Le Tourneau C, Siu LL. Molecular-targeted therapies in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:256-63.
36. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-78.
37. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-27.
38. Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, . Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer* 2008; 112:2710-9.
39. Chung CH, Ely K, McGavran L, Varella-Garcia M, Parker J, Parker N, Jarrett C, Carter J, Murphy BA, Netterville J, Burkey BB, Sinar D, Cmelak A, Levy S, Yarbrough WG, , Hirsch FR. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2006; 24:4170-6.
40. Taylor RJ, Chan SL, Wood A, Voskens CJ, Wolf JS, Lin W, Chapoval A, Schulze DH, Tian G, Strome SE. FcγRIIIa polymorphisms and cetuximab induced cytotoxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Immunol Immunother* (2008, in press)
41. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, Wolf GT, Urba SG, Chepeha DB, Teknos TN, Eisbruch A, Tsiens CI, Taylor JM, D'Silva NJ, Yang K, Kurnit DM, Bauer JA, Bradford CR, Carey TE. *J Clin Oncol* 2008; 26:3128-37.
42. Worden FP, Kumar B, Lee JS, Wolf GT, Cordell KG, Taylor JM, Urba SG, Eisbruch A, Teknos TN, Chepeha DB, Prince ME, Tsiens CI, D'Silva NJ, Yang K, Kurnit DM, Mason HL, Miller TH, Wallace NE, Bradford CR, Carey TE. Chemosselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number. *J Clin Oncol* 2008; 26:3138-46.

Endokrin tumorok célzott terápiája

Molecular targeted therapy for endocrine tumors

Rácz Károly

ÖSSZEFOGLALÁS A daganatos betegségek célzott kezelésére a legrégebb óta ismert terápiás célpontok közé tartoznak az endokrin és nem endokrin daganatokon jelen levő hormonreceptorok. Az endokrin daganatok közül a prolaktintermelő hypophysadenomák elsődleges kezelésére alkalmazott dopaminreceptor-agonista készítmények a hormontermelés gátlásán kívül az adenoma regresszióját okozzák, sőt teljes gyógyulást válthatnak ki. A szomatostatin-receptorokhoz kötődő szomatostatinanalógok kiváló terápiás lehetőséget jelentenek növekedési hormon- és thyreotropintermelő hypophysadenomák, valamint carcinoid tumorok és egyéb neuroendokrin daganatok esetében. Az endokrin daganatsejteken jelen levő specifikus molekulák a radioaktív izotópokkal végzett kezelési eljárások célpontjai is lehetnek, mint differenciált pajzsmirigy-carcinomák esetében a jódtranszportért felelős nátrium/jodid symporter expresszióján alapuló ^{131}I -kezelés, vagy metasztatikus neuroendokrin daganatok esetében a szomatostatinreceptorok jelenlétére alapozott ^{90}Y -DOTATOC és ^{177}Lu -DOTATOC endo-radio-terápia. Az újabb terápiás lehetőségek közül a tirozin-kináz-aktivitású növekedési faktor receptorok, illetve azok jelpályáinak gátlásával ható készítmények endokrin daganatos betegek körében való alkalmazásával viszonylag kevés klinikai tapasztalattal rendelkezünk annak ellenére, hogy e receptorok vagy jelpályáik kóros működésének alapvető szerepe lehet számos endokrin daganat patomechanizmusában. Erre példa a tirozin-kináz-aktivitású RET protooncogén, melynek csírasejtes mutációi (multiplex endokrin neoplasia 2. típusában), szomatikus mutációi (sporadikus medullaris pajzsmirigy-carcinomában) vagy szomatikus átrendeződése (papillaris pajzsmirigy-carcinomában) eredményeként létrejövő RET onkogén aktiváció hatékony gátlása a közeli jövőben új lehetőséget jelenthet ezeknek a betegségeknek a kezelésében.

KULCSSZAVAK endokrin tumorok, célzott kezelés, hormonreceptorok daganatokban, tirozin-kináz-inhibitorok, RET protooncogén

SUMMARY Hormone receptors present in endocrine and non-endocrine tumors have long been used as molecular targets for medical therapy. Dopamine receptor agonists, which are considered as a primary therapy in patients with prolactin-producing pituitary adenomas, produce both normalization of prolactin levels and tumor regression, and even a complete cure of the patients. Somatostatin-analogues are able to bind somatostatin receptors and they offer an excellent therapeutic option for patients with growth hormone- and thyreotropin-producing pituitary adenomas as well as for those with carcinoid and other types of neuroendocrine tumors. Specific molecules present in endocrine tumor cells are excellent targets for radiolabelled ligands, such as ^{131}I -treatment in patients with differentiated thyroid carcinomas (because of the expression of sodium-iodine symporter in these tumor cells) or ^{90}Y -DOTATOC and ^{177}Lu -DOTATOC radiotherapy in patients with metastatic neuroendocrine tumors (if tumor cells harbour somatostatin receptors). Novel therapeutic approaches, such as compounds which inhibit the tyrosine kinase activity of growth factor receptors have been developed but have not been widely used in patients with endocrine tumors. This is in contrast with findings showing that abnormal functioning of these receptors or their signalling may play a pivotal role in the pathomechanism of several types of endocrine tumors. As an example, germline, somatic mutations, and somatic rearrangements of the gene coding for the tyrosine kinase receptor RET in multiple endocrine neoplasia type 2, sporadic medullary and papillary thyroid carcinomas, respectively, result in an oncogenic activation, which may indeed provide a well-defined rationale for the introduction of tyrosine kinase inhibitors as a selective cancer therapy in these patients.

KEY WORDS endocrine tumors, targeted therapy, hormone-receptors in endocrine tumors, tyrosine kinase inhibitors, RET protooncogene

Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar, II. Sz. Belgyógyászati
Klinika

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Rácz Károly
1088 Budapest,
Szentkirályi u.46.

E-mail:
racz@bel2.sote.hu

Bevezetés

A daganatok célzott, a daganatsejtek molekuláris sajátosságaira alapozott kezelésének minden bizonnyal egyik legrégebben és napjainkban is hatékonyan használt formáját a sejtfelszíni vagy sejteken belüli hormonreceptorokra ható terápiás szerek képezik. Hormonreceptorokra ható készítményeket endokrin daganatokon kívül számos nem endokrin daganatban is alkalmaznak. A jelen közlemény az endokrin daganatok célzott gyógyszeres kezelési lehetőségeiről ad áttekintést, és nem tárgyalja az ún. hormonérzékeny nem endokrin daganatok célzott, a daganatsejtek hormonreceptoraira ható kezelési eljárásait, mint pl. emlőcarcinomában az ösztrogénantagonista vagy pl. prostatacarcinomában az androgén hormonok gátlásán alapuló terápiás eljárásokat. Az áttekintés nem törekszik arra, hogy a teljesség igényével tárgyalja az endokrin daganatok különböző típusaiban alkalmazható célzott kezelés lehetőségeit, ehelyett példákon keresztül mutatja be az endokrin daganatokon jelen levő hormonreceptorok, transzportfehérjék, tirozin-kináz-aktivitású növekedési faktor receptorok, illetve utóbbiak jelpályáinak gátlásával ható készítményekkel kapcsolatos ismereteket.

Endokrin daganatok célzott kezelése hormonreceptorokra ható szerekkel

Hypophysisdaganatok

A hypophysisdaganatok többsége benignus adenoma, melyek rendszerint lassan növekednek, és hormontermelésük révén és/vagy a környező szövetekre terjedésükkel okoznak klinikai tüneteket. Kezelésük során alapvető cél a hormontúltermelés és az ezzel összefüggő kóros klinikai tünetek megszüntetése, a környező szövetekre gyakorolt kompressziós tünetek megelőzése/megszüntetése oly módon, hogy a hypophysis működését megőrizzük. A hormontermelő hypophysisdaganatok többségének kezelésére olyan gyógyszerek állnak rendelkezésünkre, amelyek a daganatsejteken jelen levő hormonreceptorokra hatva a hormontúltermelés megszüntetésén kívül a daganat teljes vagy részleges regresszióját is kiválthatják, és ezáltal hatékony lehetőséget kínálnak ezeknek a betegeknek a kezelésére. E szerekkel szerzett jelentős mennyiségű ismeret ellenére a hormontúltermelés-gátlás és daganatregresszió közötti összefüggés pontos hátterét még ma sem ismerjük, bár e tárgykörben számos klinikai és sejtszintű alapvizsgálatot végeztek. Az összefoglaló a hormontermelő hypophysisdaganatok közül a két leggyakoribb, a prolaktintermelő és növekedési hormontermelő hypophysisdaganatok célzott gyógyszeres kezelését tárgyalja

Prolaktintermelő hypophysisen adenoma kezelése dopamin D2-receptor-agonistákkal

A prolaktintermelő hypophysisen adenoma (prolactinoma) a leggyakoribb hypophysisdaganat; az összes hypophysisdaganat mintegy 40%-a prolactinoma (1). A prolaktin teljelteljesítést serkentő és gonádműködést gátló hatása révén (nőkben galactorrhoea-amenorrhoea és infertilitás, férfiakban potenciazavar, infertilitás), illetve nagyméretű

daganat esetén a környező struktúrákra kifejtett kompresszió miatt okoznak klinikai tüneteket (fejfájás, chiasma opticum lézió miatt bitemporális hemianopsia, kettős látás, ophthalmoplegia, liquorrhoea, ritkán agygyulladás-fokozódás tünetei).

A prolaktintermelő hypophysisen adenomák elsődleges kezelésére dopamin D2-receptor-agonista gyógyszereket alkalmazunk. A gyógyszeres kezelés kiváló eredményei miatt az idegsebészeti műtét indikációja speciális körülményekre szűkült (pl. gyógyszer-rezisztencia és -intolerancia, progresszív neurológiai tünetekkel kísért daganat bevérvés vagy hypophysisen apoplexia) (2, 3). A klinikai gyakorlatban használt készítmények a normális és daganatos laktotrop sejteken jelen levő D2 receptorokon keresztül gátolják a prolaktin szekréciót. A receptor aktiválása az adenilát-cikláz gátlása révén csökkenti az intracelluláris cAMP-szintet és részben a prolaktin szekréció gátlásán, részben a géntranszkripció szintjén a prolaktin szintézis gátlásán keresztül csökkenti a prolaktin szintet. A dopamin D2-receptor-agonisták csökkentik a daganatos laktotrop sejtek térfogatát, perivascularis fibrosist, részleges sejtnecrosist okoznak, és antimitotikus hatást fejtenek ki. Mindezeknek szerepe lehet a dopamin D2-receptor-agonisták által kiváltott teljes vagy részleges daganatregresszió kialakulásában, de a háttérben álló molekuláris mechanizmusokról még kevés ismerettel rendelkezünk.

A prolaktintermelő hypophysisen adenomák kezelésére a dopamin D2-receptor-agonista készítmények közül világszerte a bromocriptin- és cabergolin-kezelés a legelterjedtebb (4, 5), hazánkban a bromocriptint és a quinagolidot alkalmazzuk. A bromocriptin félszintetikus ergot-származék, rövid eliminációs féléletideje miatt rendszerint kétszeri osztott adagban adagoljuk. Szokásos napi terápiás adagja 2,5–15 mg között van. A nem ergot-származék dopaminagonista quinagolid hosszabb hatástartama miatt napi egyszeri adagban is alkalmazható, szokásos napi terápiás adagja 0,075–0,300 mg.

A dopamin D2-receptor-agonista kezelés mind micro-, mind macroprolactinomák esetében kimagaslóan hatékony. Microprolactinomában szenvedő betegek 80–90%-ában néhány nap vagy hét alatt normálissá válik a plazma prolaktin-szint, és 1-3 hónap alatt a gonádműködés is helyreáll. Tartós kezelés az esetek mintegy 60–70%-ában a microadenoma részleges vagy teljes regresszióját váltja ki. Macroprolactinoma esetén a tartós kezelés a betegek 70–80%-ában normalizálja a prolaktin szintet, javítja vagy megszünteti a klinikai tüneteket és a betegek 50–60%-ában jelentős daganatregressziót és a kompressziós tünetek javulását/megszűnését okozza. A macroprolactinoma zsugorodása a kezelést követő néhány napon vagy héten belül megkezdődhet, azonban a daganatregresszió néha hónapokkal a kezelés megkezdése után alakul ki. A daganatregresszió elérése után a dopamin D2-receptor-agonista adagja nagyon lassú ütemben csökkenthető, ugyanis a gyógyszeradag túlzott csökkentése vagy elhagyása a daganat növekedését és a tünetek kiújulását okozhatja.

Bár a dopamin D2-receptor-agonista készítmények a prolactinomák többségében megfelelően hatékonyak, az esetek kisebb részében a kezeléssel nem érhető el a kívánt hatás (rezisztencia). A dopamin D2-receptor agonista rezisztencia az esetek egy részében a kezelés kezdetén ész-

lelhető, más esetekben a kezdetben megfelelően reagáló prolactinoma a változatlan fenntartó kezelés ellenére válik rezisztenssé. A jelenség pontos mechanizmusa nem ismert. A vizsgálatok a prolactinoma lactotrop sejtjein a dopamin D2-receptor-expresszió csökkenésének, az „alternatív splicing” mechanizmussal létrejövő rövid és hosszú D2 receptor-izomér arány változásának, illetve lokálisan képződő növekedési faktorok lehetséges paracrin szerepére utalnak (6, 7).

A dopamin D2-receptor-agonista készítmények hatékonyak lehetnek növekedéshormon-termelő hypophysisadenomák viszonylag kis hányadában is; a kezelésre reagáló esetek többségét a vegyes (növekedési hormon és prolaktin) hormontermelésű daganatok teszik ki (8).

Növekedéshormon-termelő hypophysisadenoma kezelése szomatostatinanalógokkal

A hypophysis növekedéshormon-termelő daganata acromegaliát, illetve fiatal korban a növekedés befejeződése előtt gigantismust okoz. Az összes hypophysisdaganat mintegy 15%-át a növekedéshormon-termelő daganatok teszik ki. Az acromegalia számos szövődménnyel járhat; kezeletlen esetekben átlagosan 2-3-szorosra növekszik a mortalitás és 10 évvel rövidül meg az átlagos élettartam (8-10).

Az acromegaliát okozó hypophysisdaganatok elsődleges kezelése rendszerint sebészi, a macroadenomák (az esetek 70%-a) jelentős részében azonban csak részleges daganateltávolítás lehetséges. A sebészileg nem kezelhető, reziduális vagy recidiváló daganatok esetén a hormontermelés megszüntetésére és a daganatnövekedés fékezésére szomatostatinanalóg készítmények alkalmazhatók.

A szomatostatin és analógjai a növekedéshormon-termelő daganatokon jelen levő szomatostatinreceptorokon fejtik ki hormontermelést és daganatnövekedést gátló hatásukat. A növekedési hormont termelő sejtek az ötféle szomatostatinreceptor-altípus közül elsősorban 2. és 5. altípusú szomatostatinreceptort expresszálják. A terápiában jelenleg széleskörűen használt kétféle szomatostatinanalóg, az octreotid és a lanreotid elsősorban a 2. és másodsorban az 5. altípusú szomatostatinreceptorokhoz való specifikus kötődés révén gátolják a növekedéshormonszekréciót és fékezik a növekedési hormont termelő szomatotrop sejtek proliferációját (9). A kezelés hatására kialakuló daganatregresszióban a sejtnagyság csökkenésének, az apoptózis fokozódásának és az angiogenezis gátlásának is szerepe van (10-11). Az octreotidon és lanreotidon kívül más szomatostatinanalógokat is kifejlesztettek. Jelenleg egy új multireceptor szomatostatinanalóggal, a pasireotiddal folynak II. fázisú klinikai vizsgálatok, mely az 1., 2., 3. és 5. szomatostatinreceptor-altípusokhoz kötődik nagy affinitással. Kifejlesztettek egy olyan kiméra molekulát is (dopastatin), mely szomatostatinanalóg és dopamin D2-receptor-agonista tulajdonságokkal rendelkezik.

A szomatostatin féléletideje mindössze 90 másodperc, az octreotidé mintegy 2 óra. Az octreotid szokásos adagja 8 óránként 100–250 g, sc. injekció. A tartós hatású szomatostatinanalóg készítmények lényegesen hosszabb

terápiás hatást biztosítanak. A hosszú hatású octreotid LAR szokásos adagja 4 hetente 10–30 mg im. injekció. Hatékonysága azonos az sc. octreotid hatékonyságával. A lanreotid SR adagja 7-14 naponta 30 mg im. injekció. A lanreotid autogélt 4 hetente 60, 90 vagy 120 mg mély sc. injekció formájában alkalmazzuk.

Szomatostatinanalóg-kezeléssel acromegaliában szenvedő betegek 60–65%-ában érhető el a kívánt hormonális javulás, és a betegek 35–40%-ában a hypophysisdaganat mérete legalább egyharmadával csökken. A kezelés gyorsan csökkenti a tüneteket (fejfájás, verejtékezés, izületi fájdalom végtagduzzanat, izomgyengeség) és tartós kezelés esetén a cardialis és légzőszervi szövődmények is javulnak (10-11). A kezelés megszakításakor a kedvező hatások megszűnésével kell számolnunk. Szomatostatinanalóg-kezelésre nem reagáló esetekben a növekedéshormon-receptor-antagonista pegvisomant alkalmazható (a készítmény a növekedéshormon-termelő adenoma méretét nem befolyásolja).

Neuroendokrin daganatok

A neuroendokrin daganatok ritkák; a regisztrált esetek alapján incidenciájuk 2,5–5,0/100 000 lakos (12-13). Kétharmaduk az emésztőrendszerből, egynegyedük a tüdőből indul ki (13). Az emésztőrendszeri neuroendokrin daganatok döntő többsége carcinoid; ezek az insulinomáknál 8-11-szer, a gastrinomáknál 7-26-szor gyakrabban fordulnak elő (14). A carcinoid daganatokat a metasztázisképzésre hajlam ellenére rendszerint hosszú klinikai kórlefo lyás és a daganatok hormontermelő sajátosságaitól függő klinikai tünetek jellemzik (carcinoid szindróma ritkán Cushing-szindróma, acromegalia).

Műtéttel nem kezelhető primer neuroendokrin daganat vagy többszörös áttétek esetén hatékony terápiás lehetőség jelentenek a szomatostatinanalógok. A kezelés a neuroendokrin daganatok szomatostatinreceptor expresszióján alapul; az octreotidot 100–200 g adagban naponta 3 alkalommal, az octreotid LAR-t 10, 20 vagy 30 mg adagban havonta, a lanreotid SR készítményt 30 mg adagban 7-14 naponta, a lanreotid autogélt 60, 90 vagy 120 mg adagban havonta alkalmazzuk. A kezelés carcinoid szindrómás betegek 60–70%-ában megszünteti a hormontútermeléssel összefüggő tüneteket és daganatnövekedést gátló hatásuk révén a betegek 40–50%-ában akár hosszú éveken keresztül stabilizálják a carcinoid tumorok növekedését, gátolják a progressziót, illetve az esetek 2-8%-ában daganatregressziót váltanak ki (15-17). A szomatostatinanalógok glucagonoma, insulinoma és VIPoma esetén is hatékonyak.

Radioaktív izotópok alkalmazása az endokrin daganatok célzott kezelésére

Az endokrin daganatok sajátosságain alapuló legrégebbi, de napjainkban is a legszélesebb körben alkalmazott célzott radioterápiás eljárás a differenciált pajzsmirigy-carcinomás betegek műtéti kezelése után végzett radiojódt-abláció. Az összes pajzsmirigy-carcinoma

80–90%-a differenciált pajzsmirigy-carcinoma, ezen belül a papillaris carcinoma 70–80%-ot tesz ki, a többi follicularis carcinoma (18). Hazánkban az évente felismert új differenciált pajzsmirigy-carcinomás esetek száma 450–500 között van. A radiojód-abláció célja a „near total” thyreoidectomia és a potenciálisan érintett nyirokcsomók műtéti eltávolítása utáni tumoros szövetmaradványok elroncsolása és a műtét után még megmaradó kismennyiségű pajzsmirigy szövet kiirtása. A terápia hatékonysága a differenciált pajzsmirigy-carcinoma sejtek működőképességének nátrium/jodid symporter expresszióján alapul. A kezelést ^{131}I -izotóppal végzik. A ^{131}I a jód-transzportért felelős nátrium/jodid symporter működése révén jut be a daganatsejtekbe (és a műtét után megmaradó kis mennyiségű nem daganatos pajzsmirigy sejtekbe), majd a felvett ^{131}I 1–2 mm-es távolságon belül sejtelhalást okoz. A pajzsmirigy ablációs kezelésnek különösen nagy jelentősége van a differenciált pajzsmirigy-carcinomás esetek nagy kockázatú csoportjában, műtét után perzisztáló vagy recidiváló betegség, nyirokcsomó- vagy távoli metasztatikusok esetén (19). A ^{131}I -izotóppal végzett pajzsmirigy-abláció lehetővé teszi azt is, hogy a betegek tartós követése során a szérum tiroglobulin szintet a relapszus biokémiai markereként alkalmazzuk (20).

A neuroendokrin sejtek a hormontermelésen kívül azal a képességgel is rendelkeznek, hogy nátrium- és energiafüggő mechanizmussal biogén aminokat vegyenek fel (biogén amin uptake) és azokat a szekréción granulumokban tárolják. A neuroendokrin daganatok célzott ^{131}I -metajódmenzilguanidin (^{131}I -MIBG) kezelése ezen az uptake mechanizmuson alapul; a noradrenalin szerkezetéhez hasonló radioaktív MIBG-t a neuroendokrin daganat sejtek felveszik és a sejtekbe ily módon bejuttatott és tárolt ^{131}I sejtelhalást okoz. Sebészileg nem kezelhető, metasztatikus malignus pheochromocytomás esetekben a daganatszövet megfelelő ^{131}I -MIBG felvétele esetén a kezelés hatására a betegek 70–90%-ában javulnak vagy megszűnnek a hormontermeléssel összefüggő tünetek, bár a javulás gyakran átmenetinek bizonyul. Egyes vizsgálatok szerint teljes vagy részleges daganatremisszió, vagy a betegség stabilizálódása malignus pheochromocytomás betegek 67%-ában alakult ki (21), bár számos más vizsgálatokban ennél lényegesen szerényebb eredményeket találtak. Progresszív, metasztatikus neuroendokrin daganatos betegekben a ^{131}I -MIBG kezelés hatékonyságáról szintén jelentősen eltérő adatokat közöltek, amit az eltérő sugárdózisú vagy specifikus aktivitású izotóp terápiai készítmények alkalmazása, illetve a daganatok heterogén ^{131}I -MIBG felvétele magyarázhat (22). A ^{131}I -MIBG kezelés hatékonyságának növelését célzó fejlesztések közül jelentősnek tűnik, hogy a topoizomeráz-I- gátó topotecan növeli a daganatsejtek ^{131}I -MIBG-felvételét és egyúttal javíthatja a ^{131}I -MIBG-kezelés hatékonyságát (22).

Előrehaladt stádiumú, progresszív, metasztatikus neuroendokrin daganatok esetében jelenleg az *izotóppal jelölt szomatostatin-analóg kezelés* tűnik a leghatékonyabbnak. A terápia alkalmazásakor a radioaktív izotóppal jelölt szomatostatin-analógot a szomatostatinreceptort expresszáló daganatsejtek megkötik, majd internalizálják, és a sejtekben felvett radioaktív izotópból származó sugárzás a daganatsejtekben elnyelődve elhalást vált ki. A kezelés

szomatostatinreceptort expresszáló daganatok esetében alkalmazható; a várható hatékonyságot előre jelzi, ha a szomatostatinreceptor szcintigráfias (octreoscan) vizsgálat a daganatnak, illetve a metasztatikusoknak megfelelően jelentős izotóphalmozást mutat ki. A kezelésre többféle radioaktív izotópkészítményt kifejlesztettek. Ezek közül az ^{90}Y -DOTA⁰-Tyr³-octreotid (^{90}Y -DOTATOC) kezelés hatékonyságát több, nagyszámú betegen végzett vizsgálat bizonyította. Az egyik legnagyobb számú metasztatikus neuroendokrin daganatos beteget magába foglaló vizsgálatban 83%-os tüneti javulás mellett teljes remissziót a betegek 4%-ában, részleges remissziót a betegek 23%-ában, a daganatos folyamat stabilizálódását a betegek 60%-ában és progresszív betegséget a betegek 11%-ában mutattak ki (23). Egy másik vizsgálatban ^{90}Y -DOTATOC kezelést követően az előrehaladt stádiumú emésztőrendszeri neuroendokrin daganatos betegek túlélése 36,7 hónap volt, ami lényegesen felülmúlta a ^{111}In -DOTATOC kezelésben részesülő betegek 12 hónapos átlagos túlélését (24). A ^{90}Y -DOTATOC kezeléshez közel hasonló eredményekről számoltak be ^{177}Lu -DOTATOC terápiát követően; részleges (jelentős és kismennyiségű) remisszió a betegek 45%-ában alakult ki, a betegség stabilizálódását a betegek 35%-ában figyelték meg, míg a betegek 18%-ában a betegség a kezelés ellenére progresszívult (25). A remisszió vagy a stabil betegség elérése után a progressziómentes időszak átlagosan 35 hónapig tartott és 3 vagy 4 fokú toxicitás a betegek kevesebb, mint 2%-ában alakult ki.

Tirozin-kináz-aktivitású receptorok, illetve ezek jelpályáinak gátlása

A tirozin-kináz-aktivitású receptorok kóros működésének kiemelkedő jelentőséget tulajdonítunk számos endokrin és nem endokrin daganat patomechanizmusában (26). Az endokrin daganatok közül erre példa a tirozin-kináz-aktivitású RET protoonkogén, melynek csírasejtes mutációi (MEN2 szindrómában), szomatikus mutációi (sporadikus medullaris pajzsmirigy-carcinómában) vagy szomatikus átrendeződése (papillaris pajzsmirigy-carcinómában) onkogén aktivációhoz és daganatképződéshez vezet. MEN2 szindrómában és papillaris pajzsmirigy-carcinómában a RET szerepének megismerése alapozta meg azt a feltételezést, hogy a RET vagy jelpályáinak hatékony gátlása új lehetőséget kínálhat ezeknek a betegségeknek a kezelésében.

RET protoonkogén

A RET egy tirozin-kináz-receptor membrán fehérje, amely 3 részből áll. A külső extracelluláris rész négy kalciumdependens adhéziós (kadherin) szakaszt és egy ciszteinben gazdag szakaszt tartalmaz. A fehérje intracelluláris részén két tirozin-kináz-szakasz található, melyek számos intracelluláris jelpályát aktiválnak (27). Fiziológiai aktiváció során a RET extracelluláris ko-receptorokkal (glial cell-derived neurotrophic factor receptor-1, GFR-1) és ligandokkal (glial-derived neurotrophic factor, artemin, persephin, neurturin) képez komplexet (28), dimerizálódik és az intracelluláris szakaszon a tirozin-kináz autofoszforilációja alakul ki. A tirozin-

kináz-szakaszon jelen levő 18 autofoszforilációs hely (szerin vagy tirozin) adaptor fehérjék számára biztosít kapcsolatot, és ezáltal az intracelluláris jelpályák egész hálózatának aktiválását teszi lehetővé (ERK, P123K/AKT, p38, MAPK, JNK). A RET fontos fiziológiás szerepet tölt be az egyedfejlődés során, szabályozza a sejtek proliferációját és migrációját, valamint a sejt differenciálódást (29).

A RET fehérjét kódoló *RET* gén csirasejtes aktiváló mutációi okozzák az összes medullaris pajzsmirigy-carcinoma mintegy 25%-át kitevő örökletes MEN2 szindrómát, melynek 3 fő altípusa a MEN2A szindróma (medullaris pajzsmirigy-carcinoma, phaeochromocytoma, hyperparathyreosis), MEN2B szindróma (medullaris pajzsmirigy-carcinoma, phaeochromocytoma, ganglioneuromatosis, Marfanoid küllem) és a familiáris medullaris pajzsmirigy-carcinoma. MEN2A szindrómában a mutációk mintegy 90%-a a *RET* gén 10. és 11. exonján található, míg a medullaris pajzsmirigy-carcinoma legagresszívabb és legfiatalabb életkorban kialakuló formájával jellemzett MEN2B szindrómás esetek mintegy 95%-áért a 16. exonon jelen levő M918T mutáció a felelős (30). Az örökletes mutációkon kívül szomatikus aktiváló *RET* gén mutációkat találtak a sporadikus medullaris pajzsmirigy-carcinoma esetek 35–50%-ában (31). Papillaris pajzsmirigy-carcinómák 2,5–40%-ában a *RET* gén átrendeződését mutatták ki, ami konstitutív aktivitású kiméra fehérjék, az ún. RET/PTC fehérjék képződéséhez vezet (32). A RET/PTC fehérjék létrejöttének a külső sugárterhelés a legfontosabb kockázati tényezője; a csernobili atomkatasztrófa után az érintett területeken a gyermekkori papillaris pajzsmirigy-carcinómák >60%-ában találtak RET/PTC génátrendeződést (33).

Medullaris pajzsmirigy-carcinoma sejteken a RET gátlásának következményeit különböző kísérleti módszerekkel vizsgálva egyértelműen bizonyították, hogy a tirozin-kináz-aktivitás gátlása fékezi a sejt növekedést és a sejtek apoptózist okozza (34). A számos fontos kísérleti eredmény többek között rávilágított arra, hogy különböző betegségkötő *RET* gén mutációk esetén a RET-aktivációt közvetítő intracelluláris jelpályák részben eltérően aktiválódnak. Medullaris pajzsmirigy-carcinoma sejteken a különböző jelpályák relatív jelentőségének feltárása a jövőben minden bizonnyal jelentősen segítheti a RET-kináz-gátlók fejlesztését és hozzájárulhat újabb célzott hatású gyógyszerek vagy gyógyszer-kombinációk felfedezéséhez. Az újabb eredmények közül fontosnak tűnik az a megfigyelés is, hogy a RET defoszforilációja a különböző *RET* gén mutációk esetén különböző hatékonyságú; egyes vizsgálok szerint az M918T mutációhoz társuló pajzsmirigy-carcinoma agresszív megjelenését a mutáns RET fehérje defoszforiláció iránti rezisztenciája okozza (35). Lehetséges, hogy a RET-defoszforiláció a jövőben a gyógyszerfejlesztés egyik új célpontjává válhat.

RET-gátló kezelés

A RET aktivációval bizonyítottan összefüggő betegségek (örökletes és sporadikus medullaris pajzsmirigy-carcinoma, papillaris pajzsmirigy-carcinoma) kezelésére a más daganatok kezelésére is alkalmazott, ún. kis moleku-

lasúlyú tirozin-kináz-gátlók (TKI) közül több olyan készítményt vizsgáltak, amelyek RET-gátló hatással is rendelkeznek. A TKI-molekulák a RET ATP-kötő helyére kötődnek, de a RET-en kívül más növekedési faktor tirozin-kináz-receptorokat is gátolnak (VEGFR2, PDGFR, EGFR). A VEGFR, EGFR és RET gátló *vandetanib* 15 medullaris pajzsmirigy-carcinómás betegben 136 nap átlagos kezelési idő alatt a betegek 80%-ában a szérumkalcitonin-szint több mint 50%-os csökkenését okozta, azonban mindössze 3 betegben váltott ki részleges tumorválaszt (10 betegben stabilizálódás 2 betegben daganatprogresszió) (36). A VEGFR, RET és más tirozin-kináz-receptorokat gátló *imatinib* 15 medullaris pajzsmirigy-carcinómás betegben hatástalannak bizonyult (37). Egy másik vizsgálatban 9 örökletes vagy sporadikus medullaris pajzsmirigy-carcinómában szenvedő beteg közül az imatinib-kezelés néhány betegben átmeneti stabil állapotot váltott ki, de daganatremissziót nem észleltek (38). A *sumitinib* alkalmazásáról differenciált vagy medullaris pajzsmirigy-carcinómás betegekben klinikai vizsgálati adatok még nem állnak rendelkezésre, bár néhány esetismertetés medullaris és differenciált pajzsmirigy-carcinómás betegekben a kezelés lehetséges hatékonyságáról számolt be (39, 40). Differenciált pajzsmirigy-carcinómában a tirozin-kináz-receptor-gátlók közül jelenleg a Raf-kináz, VEGFR, PDGFR és RET gátló *sorafenib* tűnik a leghatékonyabbnak. Metasztázáló és radiojód kezelésre refrakter 30 differenciált pajzsmirigy-carcinómás betegben a sorafenib-kezelés a betegek 23%-ában részleges daganatregressziót és 53%-ában betegség stabilizálódást váltott ki, az átlagos progressziómentes időszak ezekben a betegekben 79 hétig tartott (41).

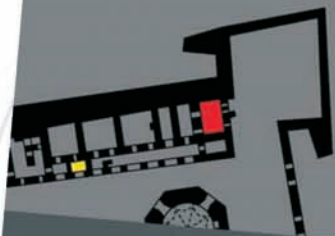
A VEGFR gátló *motesanib difoszfát* hatékonyságát 97 előrehaladott stádiumú, radiojód-kezelésre refrakter differenciált pajzsmirigy-carcinómás betegben vizsgálták. Részleges tumor választ a betegek 14%-ában, stabil betegséget a betegek 67%-ában észleltek; ezekben a betegekben a progresszió-mentes időszak legalább 24 hétig tartott (42). A szintén VEGFR gátló *axitinib* egy kisebb betegszámú vizsgálatban a motesanib mesiláthoz hasonló hatékonyságúnak bizonyult (43).

Lehetséges, hogy medullaris és differenciált pajzsmirigy-carcinómában a TKI-kezelés többségében nem túlzottan kimagasló eredményei legalább részben azzal függenek össze, hogy a különböző RET mutációk, illetve génátrendeződések következményeként létrejövő RET-aktiválódást részben különböző jelpályák közvetítik, ami eltérő szomatikus RET gén eltérések esetén a kezelés hatékonyságának heterogenitását okozhatja. Bár a csirasejtes RET mutációkat MEN2 szindrómában a klinikai gyakorlatban rutinszerűen vizsgáljuk, a szomatikus RET mutációk és génátrendeződések rutinszerű vizsgálata medullaris és differenciált pajzsmirigy-carcinómában még nem terjedt el. Elképzelhető, hogy a RET génelterések és a tirozin-kináz jelpályák közötti kapcsolatok pontosabb megismerése a jövőben ugyanolyan fontossá tesz medullaris és differenciált pajzsmirigy-carcinómákban a szomatikus RET mutációk és átrendeződések vizsgálatát, mint amilyen napjainkban emlőrákban a HER2 és az ösztrogén/progeszteron receptorstátus meghatározása.

Irodalom

1. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:152-64.
2. Serrri O, Chik CL, Er E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *Can Med Assoc J* 2003; 169:575-81.
3. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27:485-534.
4. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JS, Abs R, Bonert V, Bronstein M. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006; 65:265-73.
5. Patel SS, Bamigboye V. Hyperprolactinaemia. *J Obstet Gynecol* 2007; 27:455-9.
6. Delgrange E, Sassolas G, Perrin G, Jan M, Trouillas J. Clinical and histological correlations in prolactinomas, with special reference to bromocriptine resistance. *Acta Neurochir* 2005; 147:751-7.
7. Barlier A, Pellegrini-Bouiller I, Caccavelli L, Gunz G, Morange-Ramos I, Jaquet P, et al. Abnormal transduction mechanisms in pituitary adenomas. *Horm Res* 1997; 47:227-34.
8. Góth M, Korbonits M. Az acromegalia kezelése. *Orv Hetil* 2004; 145: 867-71.
9. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558-73.
10. Melmed S. Acromegaly. In: DeGroot LJ, Jameson JL (editors) *Endocrinology* 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006; 411-427.
11. Wass JAH, Turner HE. Acromegaly. In: Wass JAH, Shalet SM (editors) *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford, University Press, 2002; 181-192.
12. Modlin IM, Lye KD, Kiss M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-59.
13. Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanson RS, Ashley SW. Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg* 2006; 43:383-450
14. Gustafsson BI, Midd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:1-12.
15. Tiensuu Janson E, Holmberg L, Stridsberg M. Carcinoid tumors: an analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997 8:685-90.
16. Jensen RT. Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin Gastrointest Dis* 1999 10:156-65.
17. Modlin IM, Oberg K, Chung DC. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008; 9:61-72.
18. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, Beenken SW, Byrd D, Clark OH, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3:404-57.
19. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803.
20. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433-41.
21. Fitzgerald PA, Goldsby RE, Huberty JP, Price DC, Hawkins RA, Veatch JJ, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a phase II study of therapy with high-dose 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG). *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073:465-90.
22. Mairs RJ, Boyd M. Optimizing MIBG therapy of neuroendocrine tumors: preclinical evidence of dose maximization and energy. *Nucl Med Biol* 2008; 35:SI9-20.
23. Forrer F, Waldherr C, Maecke HR, Mueller-Brand J. Targeted radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors. *Anticanc Res* 2006; 26(1B):703-7.
24. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA, Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36:147-56.
25. Alexakis N. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Gastroent* 2008; 22:183-205.
26. Vlahovic G, Crawford J. Activation of tyrosine kinases in cancer. *Oncologist* 2003; 8:531-8.
27. Anders J, Kjar S, Ibanez CF. Molecular modeling of the extracellular domain of the RET receptor tyrosine kinase reveals multiple cadherin-like domains and a calcium-binding site. *J Biol Chem* 2001; 276:35808-17.
28. Jing S, Wen D, Yu Y, Holst PL, Luo Y, Fang M, et al. GDNF-induced activation of the RET protein tyrosine kinase is mediated by GDNFR- α , a novel receptor for GDNF. *Cell* 1996; 85:1113-24.
29. Manie S, Santoro M, Fusco A, Billaud M. The RET receptor function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet* 2001; 17:580-9.
30. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Nagai MA, Healey CS, Ponder MA, et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene is multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumors. *Hum Mol Genet* 1994; 3:237-41.
31. Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelawgen T, Yin L, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367:375-6.
32. Grieco M, Santon M, Berlingieri MT, Melillo RM, Donghi R, Bongarzone J, et al. PTC is a novel rearranged form of the RET proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 1990; 60:557-63.
33. Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:543-9.
34. Drosten A, Hilken G, Bockmann M, Rodicker F, Mise N, Cranston AN, et al. Role of MEN2A-derived RET in maintenance and proliferation of medullary thyroid carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2004; 96:1231-9.
35. Iervolino A, Iuliano R, Trapasso F, Viglietto G, Melillo RM, Carlomagno F, et al. The receptor-type protein tyrosine phosphatase J antagonizes the biochemical and biological effects of RET-derived oncoproteins. *Cancer Res* 2006; 66:6280-7.
36. Wells SY, Lakhani V, Hou J. A phase II trial of ZD6474 in patients with hereditary metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5553.
37. de Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, de Vries MM, Links TP, Lips CJ, et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3466-9.
38. Frank-Raue K, Fabel M, Delorme S, Haberkorn U, Raue F. Efficacy of imatinib mesylate in advanced medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:215-20.
39. Dawson SJ, Conus NM, Toner GC, Raleigh JM, Hicks RJ, McArthur G, et al. Sustained clinical responses to tyrosine kinase inhibitor sunitinib in thyroid carcinoma. *Anti-Canc Drugs* 2008; 19:547-52.
40. Kelleher FC, McDermott R. Response to sunitinib in medullary thyroid cancer. *Ann Int Med* 2008; 148:567.
41. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4714-9.
42. Sherman S, Wirth LJ, Droz J-Pi, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:31-42.
43. Cohen EEW, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4708-13.

235x305 mm, 758 oldal
keménytáblás,
térképmelléklettel
10 évnvi adatgyűjtés,
ezernél több színes fotóval
König Frigyes rajzaival



KARCZAG ÁKOS - SZABÓ TIBOR

ERDÉLY, PARTIUM ÉS A BÁNSÁG ERŐDÍTETT HELYEI

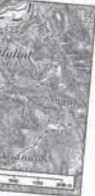
Várak, várkastélyok, városfalak, templomvárak, barlangvárak,
sáncok és erődítmények a honfoglalástól a 19. század végéig

Simmelweis Kiadó

12 000 Ft
csak a kiadónál!

VÁRAK TÓTFALUD (Szentmihálykő vára)

Tótfaluud, Alsó-Fehér vm. 82 T8uj, Jud. Alba
46°04.925 É, 023°26.766 K.



A várlégy-tövének képe

Az érchegeység Ormpolyai (Zalánai) hegyorvának keleti részében, az itt északra-
nyra tartó Ormpolya jobb partján, a déli-délekeleti északkelet Tótfaluudi-pataki torlósíki fele-
sík Tótfaluud közszög. A falusi délnyugatra, 1,5 kilométerre egy 850 méter magas kő-
szirt tetőjén Szentmihálykő (Szádók) várának romjai koronázzák.

Az Ormpolyai-völgy stratégiai pont előnyeit már a rómaiak is felfedezték, mert egy ko-
zépüri vár a találatok (1241-42) után épült fel az erdélyi királynak fideszi rezgésére. A ko-
ban. Fügedi Erik szerint Péter erdélyi püspök építette 1276 és 1299 között, talán az Or-
poly-völgyének ellenőrzésére. Először 1299-ben, az uradalom hadiirésztésében említik.
Erdélyben tapasztalható nyugtalan idők miatt a királynak tagjai áldaták várukat a pü-
spökkel együtt Andrást püspöknek, meghívva, hogy azta királynak kivánságára azonnal
vott aláajánlani és fának adja zálogba. Ezt követően ismét a püspökség Thoroczkai Ehéldis
tartozott. Egy 1356-ban írt oklevél szerint Andrást püspök „bitoska” a várat, 1357.
Szentmihálykő várat tartozékaival együtt az erdélyi királynak kapólnak adassa vissza. 1363-
tizen várnagyáról tesznek említést a források. 1473-ban Mátyás király saját birtokának
nyilvánította Szentmihálykő, és elhittotta a királynak a vár körüli erdők használatát.
ban van. A 16. század közepétől 1588-ig (Erdélyben való fénykedésük betűtség) a je-
molya szerint 1790-ban egyes épületeinek háromemeletnyi magasságban álltak, és
kült helyelege még épenben megvolt. Romjai több helyen napjainkban is jelentős ma-
gasságban láthatók.

Az északkelet-délnyugat tájolású erődítmény központi, régebbi részét a szabályta-
lan négyzet alaprajzú lakótorony és az azt övező várfalak terék ki. A torony oldalának
hossza a keleti felén 6,4 méter, a déli részén 12,2 méter, a nyugati oldalán 7 méter,
az északi oldalán pedig 10 méter. A nyugati oldalán látható keleti fűszekészeti lakó-
épület (paiztaszany) alapfalai láthatók. A lakótorony keleti oldalához kapcsolódik egy

A honfoglalás utáni 15-16. század között...
...a honfoglalás utáni 15-16. század között...
...a honfoglalás utáni 15-16. század között...

Simmelweis Kiadó
1048 Budapest, Kőrös utca 11. • Telefon: 0630 742 714

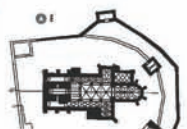
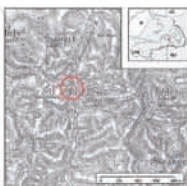
ECEL

Kösz. Nagy-Köszövény, 82. J. Jud. Sibiu • Veszélyes
46°03.418 É, 023°27.916 K



Ecel, a várromok épületei

Egyes németországi költők, köztük az Ormáti hegyorvának, az Ecel-
várban írták le a honfoglalás történetét. A vár építését, Willehelmet 1283-ban építési utas-
ítások a vár építésére 1283-ban. E honfoglalás utáni építési munkák a ma látható épü-
letek, sokszor 15-16. századiak. Szent Péter király Szentmihálykő birtokán 1350



A várlégy-utóhély

„Gyönyörű és hasznos könyv!”

Könyvélmény!

„Példaértékű megszállottság és elkötelezettség – fáradhatatlan kutatómunka eredménye”

MEGRENDELHETŐ a Simmelweis Kiadótól!



www.simmelweiskiado.hu

internet könyvárúház
210-4408
info@simmelweiskiado.hu



SEMMELWEIS HÍD PROJEKT

TÁMOP-4.2.2-08/01/KMR-2008-0004

Kedvezményezett: Semmelweis Egyetem • 1085 Budapest, Üllői út 26.



Projektvezetők

Projektmenedzser

Merkely Béla dr.

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai központ

Kutatásvezető

Ruskoaho Heikki dr.

Oului Egyetem, Institute of Biomedicine

Tudományos testület tagjai

Tulassay Tivadar dr.

Semmelweis Egyetem, I. számú Gyermekgyógyászati Klinika

Tóth Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszék

Lacza Zsombor dr.

Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet

A Projektmenedzsmenst team vezetője

Pörzse Gábor dr.

Semmelweis Pályázati és Projektfinanszírozási Tanácsadó Kft.

Kutatási témák

Kardiális őssejtek vizsgálata: Szívizomsejtek proliferációs, növekedési és apoptotikus szabályozása. **In vitro vizsgálatok:** Angiotenzin-1 receptor G-fehéreje dependens és independens hatása • Individuális hypoxia érzékenység • Kardinális endothelsejtek fibrinolitikus tulajdonsága, exogén neurotrofinok (NGF, BDNF) hatásai. **Állatkísérletes modellek:** A RAAS működése diabeteses kisállat modellen • Oxidatív stressz hatása a cardiovascularis funkcióra; diabetesben • In vitro szívinfarktusz és őssejtbeültetés • Szívelégtelenség nagyállat modellben. **Klinikai vizsgálatok:** ANP, BNP, adrenomedullin, renin-aldosteron és catekolaminok szívinfarktushoz társuló szívelégtelenségben • CRT-re responder betegek azonosítása (EKG, elektrofiziológia, molekuláris biológia, biokémia, klinikai paraméterek, MR, echocardiographia) • Kamrai remodelling – reverz remodelling • Számítógép vezérelte rekonstrukciós megoldások a szíven • Spin-rács és spin-spin relaxáció mérésével a szív szöveti karakterizálása • Szív MR szerepe az ischaemia, szívizomgyulladás diagnosztikájában; sportolói szív esetében • A peptiderg rendszerek, T-sejtek, a komplementrendszer szerepe krónikus szívelégtelenségben és élsportolókban • Csontanyagcsereváltások vizsgálata a szívelégtelenség progressziója során.

Akadémiai partnerek

- Singapore Bioimaging Consortium • Catholic University Leuven • Harvard Medical School, Joslin Diabetes Center • Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital • Imperial College London • Mayo Clinics • National Institutes of Health • New York Medical College • Technical University München
- Universite Joseph Fourier • University of Florida • University of Heidelberg • University of Kuopio • University of Oulu • University of Southern California
- Eötvös Loránd Tudományegyetem • Magyar-Német Klinikai Laboratóriumi Társaság • Pécsi Tudományegyetem • Semmelweis Innovations Kft.
- Szent István Egyetem • Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet • Országos Igazságügyi Intézet
- Országos Sportegészségügyi Intézet

A projekt az Európai Unió támogatásával,
az Európai Regionális Fejlesztési Alap
és az Európai Szociális Alap
társfinanszírozásával valósul meg.

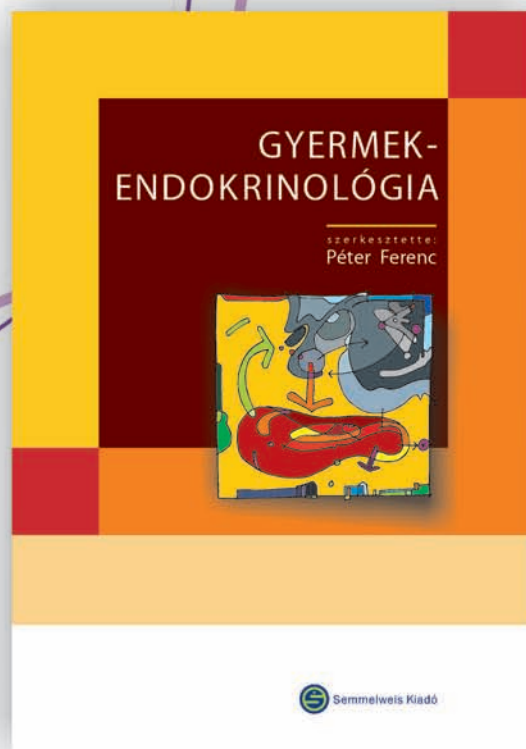
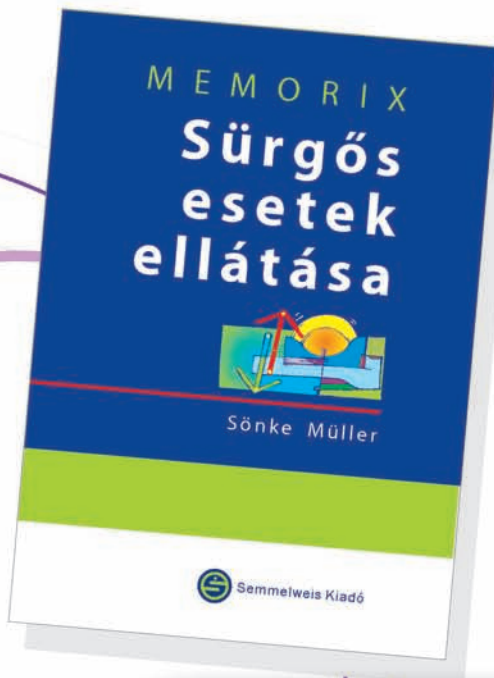
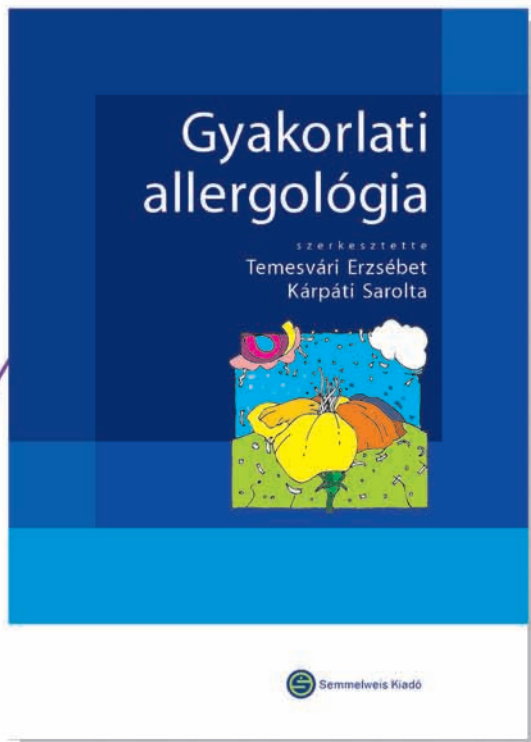


UMFT infovonal:
06 40 638 638
nfu@meh.hu • www.nfu.hu

Befektetés a jövőbe



Vásároljon a Semmelweis Kiadó honlapjáról!



POSZTER BOX

Digitális műhely

A Semmelweis Egyetem központjában!
1089 Budapest, Nagyvárud tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET, 1. emelet,
a büfével szemben
tel.: 459-1500/56218, 06 20 374-0160
e-mail: bralaj@net.sote.hu

LEGENDUS

Könyvesbolt

Budapest, Nagyvárud tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET Aula
Tel., Fax: 210-4408

EOK

Könyvesbolt

Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60000



www.semmelweiskiado.hu

internet könyvárúház
info@semmelweiskiado.hu

A központi idegrendszeri daganatok célzott terápiája

Targeted therapy of the central nerve system neoplasms

Kopper László

ÖSSZEFOGLALÁS Az agydaganatok prognózisa igen rossz, különösen a leggyakoribb felnőttkori központi idegrendszeri tumoré, a glioblastomáé. A gyógyító kezelésre az egyetlen reményt a műtét jelenti, de ez is csak az esetek kis részében, míg a sugár- és a tradicionális kemoterápia hatékonysága a túlélést tekintve igen csekély. Az utóbbi években számos olyan molekuláris eseményt sikerült azonosítani, amelyek részben prediktív markerként szolgálhatnak (pl. 1p/19q együttes deléciója, vagy az MGMT metilációja), részben terápiás célpontként. A legtöbb molekuláris célpontok elleni szer az eddigi tapasztalatok szerint monoterápiában nem bizonyult eredményesnek. Valószínű, hogy jobb megközelítést jelentenek a kombinációk és/vagy a többcélpontú szerek. Biztatóak az angiogenezist gátlókkal végzett eddigi vizsgálatok. Ahhoz, hogy az egyéni kezelés számára a legmegfelelőbb tervet ki tudjuk alakítani, hasznosnak látszanak a gén- és mikroRNS-ek expressziós profiljai.

Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Patológiai és Kísérleti
Rákkutató Intézet

KULCSSZAVAK központi idegrendszeri daganatok, glioblastoma, target terápia

SUMMARY Prognosis of brain tumors is very poor, especially for glioblastoma, the most frequent malignancy in the central nervous system in adults. The only hope for curative treatment is surgery, however only in few cases, while radio- and traditional chemotherapy have limited value. In the past years different molecular changes were discovered and used as predictive markers (e.g. 1p/19q co-deletion, MGMT methylation) for drug sensitivity, or as targets for therapy. Most of these targeting agents failed to act efficiently in monotherapy. It seems to be a better approach to apply combinations and/or multitargeting agents. Some encouraging activities were achieved by anti-angiogenic drugs. The attempts to find the most appropriate schedule for the individual patient the studies on the gene or miRNA expression profiles raise some hopes.

LEVELEZÉSI CÍM:
Dr. Kopper László
1085 Budapest, Üllői u. 26.
E-mail:
kopper@korb1.sote.hu

KEY WORDS neoplasms of central nerv system, glioblastoma, target therapy

Bevezetés

A primer agydaganatok a felnőttkori malignus tumorkok kevesebb, mint 2%-át teszik ki, de napjainkban is még megoldatlan problémát jelentenek. A továbblépést elsősorban a molekuláris szintű ismeretek bővülésétől, a célzott diagnosztikára alapozott célzott terápiától remélünk. Ez a rövid összefoglaló elsősorban a glioblastoma multiformára koncentrálnak, de megemlíti néhány más tumortípust is.

A malignus agydaganatoknak leggyakoribb formája a glioblastoma multiforme (grade IV astrocytoma, GBM), kiterjedt nekrozisokkal, intenzív érproliferációval. Az újonnan diagnosztizált esetekben a „korszerű” terápia (sebészi rezekció, sugárterápia, kemoterápia – általában temozolomid/Temodal) ellenére a túlélési idő rendkívül rövid (a különböző statisztikák eltérő értékeket mutatnak, de a 2 éves túlélés 20%-ot ritkán haladja meg). Érthető, hogy minden túlélést javító elképzelés vagy ígéret reményeket ébreszt. Ilyen az a feltételezés is, hogy ha megismerjük a daganatok, sőt egyes daganattípusok (optimális

esetben adott daganat) kialakulásáért, de főleg növekedéséért és terjedéséért felelős szabályozási zavarokat, akkor célszerűbben tudjuk a terápiát, jelen esetben a gyógyszeres terápiát megtervezni. A molekuláris szintű ismeretanyag egyre bővül a GBM-val kapcsolatban is. Ezek egy része (nagyobb része) még az adatgyűjtő fázisban van, közvetlen klinikai haszonnal még nem járnak, néhány azonban már ezzel is kecsegtet. A következőkben példaként keresztül mutatjuk be a vizsgálatok középpontjában levő kérdéseket.

A GBM molekuláris sokszínűsége

Régi klinikai tapasztalat, hogy a daganatok klinikai viselkedése (beleértve a kezelésre adott választ is) az azonosnak ítélt morfológia ellenére eltérőek. Ennek ellenére a terápia tervezésének legfontosabb alapja a szövettani osztályozás, mind a tumor típusát, altípusát, mind differenciációs állapotát illetően. Az azonban már mikroszkóp alatt is látható, hogy a daganatok heterogének, ami nyilván fele-

lős lehet a változó viselkedésért. Felvetődik a kérdés, hogy mi állhat e heterogenitás háttérében? Ha megismerjük ennek molekuláris jellegzetességeit, akkor hasznosíthatók-e ezek a terápia tervezésekor? A válasz még várat magára, de néhány fontosnak vélt adat már ismert. Az például, hogy a GBM kialakulása két utat követ: lehet primer vagy de novo, amikor nem „low grade” astrocytoma (WHO grade II) és/vagy anaplasztikus astrocytoma (WHO grade III) talaján jön létre (ez a GBM-ek túlnyomó többsége, kb. 90%), de lehet szekunder, amikor az út az alacsonyabb fokú astrocytomák transzformációján keresztül vezet. A szekunder forma fiatalabb betegeken alakul ki, mint a primer (átlagos életkor: 45 év, illetve 62 év). Kiderült, hogy eközben a hasonlók mellett eltérő molekuláris eseményekkel is találkozhatunk (1. ábra) (1, 2).

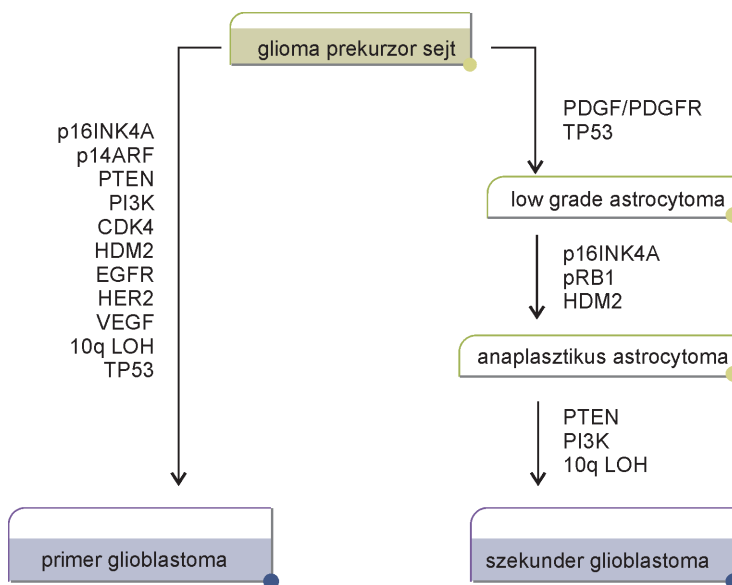
Az nem kétséges ma már, hogy a daganatok kialakulása során különböző, a szabályozási utakban fontos gének működésének zavarai jelennek meg és halmozódnak fel. Valószínű, hogy a GBM esetében kulcsfontosságú a TP53 mutációja, a 10-es és 17p kromoszóma heterozigotizálásának elvesztése (LOH) és az EGFR amplifikációja. Az is látszik, hogy az egyes génhibák gyakorisága eltérő. Arra még kevés az adat, hogy együttes előfordulásuk milyen kombinációkban jelenik meg (de ezt lásd még később). Mindez nyilván azért fontos, hogy a terápia számára a legfontosabb célpontokat ki tudjuk jelölni. (Hasonló menetrendet az oligodendrogliomák esetében is leírtak.) Néhány génhibáról valamivel részletesebben szólnunk.

EGFR. Az EGFR család tagja (EGFR1), legismertebb ligandja az EGF és a TGF α . GBM-ban gyakran (kb. 40% a primer formában, szekunderben ritka) amplifikálódik (ekkor mindig túltermelődik – ha túltermelődik, akkor 70–90%-ban amplifikáció miatt), és ekkor elég gyakran (20–50%) a gén strukturális hibáival társul. Ezek közül a

legismertebb az EGFRvIII (de2-7EGFRvagy delta EGFR), melyben a deléció miatt a receptor ligandkötő helye az extracelluláris részen elveszik. Ez azonban nem inaktiválja, mert ez a csőkevényes (trunkált) receptor ligand nélkül is képes aktiválni magát, és a sejt túlélését, proliferációját szabályozó jelutakat (főként a RAS és PI3K „vezérelt” utakat). Ez a mutáns receptor elvileg jó terápiás célpont, hiszen csak a daganatsejtekben található.

PI3K (foszftidil-inozitol-3-kináz)/AKT/mTOR (mammalian target of rapamycin). A PI3K/AKT/mTOR utat zömmel a növekedési faktor receptorokra beérkező jelek aktiválják, és ezzel a sejt túlélését és proliferációját támogatják. Ennek az útnak minden tagja célpontként szerepelhet, különösen a PTEN (phosphatase and tensin homology), amely „beépített” gátlója a PI3K és AKT közötti jelátadásnak. Hiánya, ennek következtében, megszünteti a szabályzás szerinti féket és a sejtet, így a daganatsejtet túlélésre és proliferációra serkentik, a gyógyszeres terápiára való választ pedig lerontják. Utóbbi magyarázata részben az, hogy az AKT blokkolja azt az apoptózishoz vezető jelutat, amelyet szerek a hatásuk kifejtéséhez használnának. GBM-ben, az esetek 15–40%-ában a PTEN mutáns (elvéve deléció is előfordul; a gén a 10q23.3-ra lokalizált). Természetesen a PTEN aktivitását helyreállítani – hasonlóképpen az elvesztett egyéb funkcióhoz – sokkal nehezebb, mint a funkciónyeréssel járó génhibát gátolni. Ennek a jelútnak kezdeti tagja a PI3K, ennek katalitikus alegysége a PIK3CA, melynek mutációja és amplifikációja ha ritkán is, de előfordul GBM-ben (nagyon „szórnak” a közölt adatok: 0–64%).

TP53/MDM2/p14ARF: A TP53/MDM2/p14ARF jelút, amely feladatát tekintve a sejtciklust gátolja génhiba esetén, időt hagyva annak kijavítására (ha működik a repair-rendszer), és ha ez nem sikerül akkor bekapcsolja



1. ábra

A gliomák kialakulását jellemző molekuláris változások

az apoptózis mechanizmusát, legmarkánsabb tagja a TP53 gén, illetve terméke a p53. Nem részletezve a jelút tagjai közötti kapcsolatot, az tény, hogy bármelyiknek a hibája az út elégtelen működéséhez vezethet. A TP53 mutációja elsősorban a szekunder GBM-ban fordul elő (>65%), sokkal ritkább a primer formában (~25%). A mutációk leggyakoribb helyei is eltérőek, amely a hiba eltérő kialakulására utal. Az MDM2 (amely normálisan a p53 lebontásáért felelős) amplifikációja elég ritka (~10%), ott ahol a TP53 nem mutáns. Az MDM2 túltermelését – immunhisztokémiával – sokkal gyakoribbnak találták (>50%). A p14ARF inaktivációja (delécio vagy a promotereinek metilációja miatt) sem ritka, a primer formában ~50%, a szekunderben ~75%.

p16INK4A/CDK4 (cyclin dependent kinase)/RB1. A sejtciklus szabályozásának másik kulcsfontosságú jelútja a *p16INK4A/CDK4/RB1*, melynek fő feladata a G1-S átmenet ellenőrzése. Ez a szabályozás szendvicsszerűen működik: alaphelyzetként a pRb gátolja a sejt „tovahaladását” a ciklusban (azaz leállítja az azért felelős géneknek a működését, főleg az azokat aktiváló transzkripciós faktorok gátlásával, mint az E2F-család) – ezt a gátlást függeszti fel a CDK4/ciklinD1 komplex, foszforilálva és így inaktíválva a pRb-t – a komplex gátlója pedig a p16INK4A. A sejtciklus kontrolljának elvesztése, pl. a RB gén vagy a p16INK4A gén inaktíválása miatt azt eredményezi, hogy a daganatsejt génhibával együtt képes osztódni. Ilyen hiba elég gyakori (40–50%) mindkét GBM típusban. (A két gátló hibája kizárja egymást, ami nem ritka a szabályozási zavaroknál, mintha adott jelúton egy hibával „megelégedne” a daganat.) A CDK4 (ritkábban CDK6 gén) amplifikált (kb. 15%) azokban az esetekben, ahol a p16INK4A nem hiányzik. Az RB1 gén lókusza (13q) a kromoszómá rész vesztésével (LOH) eltűnhet (kb 12% a primer és 38% a szekunder GBM-ban), és lényegében hasonló gyakoriságú a promotor metiláltsága miatti inaktíválás. Ez a hiba a low grade és anaplasztikus gliomákban ritka vagy hiányzik, ezért a GBM kialakulása késői eseményének tartják.

10-es kromoszóma vesztése: A 10-es kromoszóma vesztése a leggyakoribb genetikai hiba GBM-ban (60–80%). Nemritkán ez a delécio a teljes kromoszómát (főleg a primer formában) vagy csak bizonyos régiókat érinti (leggyakoribb a 10q25-qter delécio, egyforma gyakorisággal a két forma között). Ilyen hibáknál tumor szuppresszor gének elvesztésére van gyanú. Az egyik ismert résztvevő a PTEN, de a lokalizációja miatt más gének is feltételezhetők, mint pl. a DMBT1 (deleted in malignant brain tumors, 10q25.3-26.1). Hiánya GBM-ben nem ritka, 13-38%.

RAS/RAF/MEK/ERK. Talán meglepő, de az egyik legjobban ismert, ugyancsak a növekedési faktorokkal aktivált jelút, a RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK), és amely majd minden sejtműködésben érintett, ritkán hibás a GBM-ben. Ritka a RAS mutáció, és csak néhány közlés említi az ERK aktiválását. Ennek ellenére, mivel a RAS-utat a fokozottan működő növekedési faktor receptorok (pl. EGFR/EGFRvIII) intenzíven működtetik, a jelút terápiás célpont lehet. Ennek egyik lehetősége a RAS kiiktatása a prenilációjának (lényegében a sejtmembránhoz való kötődésének, farnesil vagy geranilgeranil csoportokkal) gátlásával.

Már többször említés történt a *promoter rész metiláltságáról* (ez főleg a promotor CpG szigeteket érinti). A GBM esetében ez a jelenség az MGMT (O⁶-metilguanin-DNS-metiltranszferáz) esetében jár gyakorlati következményekkel (lásd később), de nem ritka TP53, p14ARF, RB1 géneknél sem.

A GBM vaszkularizációja

A GBM az egyik legvaszkularizáltabb emberi daganat. Az érellátását többféle módon is biztosíthatja: felhasználhatja (kooptálhatja) a környezetében már meglévő ereket, stimulálhatja az endothelsejteket, amelyek benőhetnek a tumorba (klasszikus angiogenezis), és odacsalogathatják a perifériás vérből azokat a csontvelő eredetű sejteket, amelyek az érképzésben vesznek részt (vaszkulogenezis) (3). Mindezekben az egyik legfontosabb hajtóerő a HIF1 α (hipoxia indukáló faktor 1 α), melynek legalább 100 célgénje ismert. Ezek között találunk érellátást, angiogenezist indukálókat (pl. VEGF, angiopoetin), anyagcserét befolyásolókat (pl. LDH, eritropoetin), túlélés/apoptózist szabályzókat (pl. BNIP), migrációt támogatókat (pl. MET, CXCR4) stb. Ezek közül az angiogenezis szempontjából legfontosabb a VEGF, amely valószínűleg a nekrosis körüli hypoxiás területen levő paliszádszerűen elrendeződő sejtekben keletkezik. A VEGF fokozza az érpermeabilitást, a csontvelő eredetű sejtek letelepedését, aktiválja azokat a sejteket (pl. endothelsejtek, pericyták), amelyeken receptorai (VEGFR-ek) megtalálhatók. Más szolid daganathoz hasonlóan a VEGF/VEGFR út működésének gátlása, azaz a daganat érellátásának megakadályozása az egyik legkedveltebb terápiás célpont.

Génexpressziós profil

Ami génexpressziós profilokat illeti, a különböző közlések meglehetősen eltérnek egymástól, aminek számos oka lehet (a tumorok jelentős genetikai instabilitása, az eltérő beteg és így vizsgálati anyag, az eltérő módszerek, mint legfontosabbak). Az egyik leutóbbi vizsgálat a GBM több molekuláris altípusát különítette el: proneurális, proliferatív és mesenchymalis csoportot, amelyek összefüggést mutattak a betegek túlélésével (4). A proneurális csoportba tartozók egyértelműen jobb prognózist mutattak, mind a másik két csoport. A mesenchymalis altípusba olyan gének expresszió fokozódása tartozott, mint a VEGF, a VEGFR1 és 2, a PECAM1, szóval az angiogenezist támogatók. Megfigyelték, hogy a proneurális profil a kiújult daganatok a mesenchymalis profil jellegzettségeit vette fel. Az a tény, hogy a GBM ilyen sokarcú molekuláris mintázatot mutat (azaz molekuláris plaszticitást), azoknak a véleményét erősíti, akik szerint ezek a daganatok is össejtekből vagy össejtszerű sejtekből származnak.

Molekuláris markerek

A molekuláris vizsgálatok egyik legfontosabb feladata, hogy olyan markereket azonosítsanak, amelyek jelezni

tudják az alkalmazni szánt terápiára várható klinikai választ, illetve, hogy adott daganatban azonosítsák a terápia számára legvalószínűbben eredményesen támadható célpontokat. Mindez természetesen az egyre jobban egyénre szabható kezelést tenné lehetővé. Az agydaganatok esetében az utóbbi időben két predikciós marker vált ismertté:

O⁶-metilguanin-DNS-metiltransferáz (MGMT). Az MGMT a DNS hibát kijavító (repair) rendszer része. Feladata, hogy a károsítók, így karcinogének által alkilált (itt: metilált) DNS-ről a metilcsoportot eltávolítsa. Paradoxon, de logikus, hogy ugyanez az aktivitás megvédi a daganatsejtek DNS-ét is azoktól a károsodásoktól, pl. metilálásoktól, amiket daganatgátló gyógyszerekkel, alkiláló szerekkel (pl. nitrozoureák, temozolomid) akarunk elérni. Ezeknek a szereknek a hatását elvileg fokozhatja, ha az MGMT nem működik, aminek egyik lehetősége, hogy az MGMT génjét a promoter régiójának metiláltsága (a metilálás véletlen egybeesés, saját magát nem „védi meg” az MGMT) kikapcsolja. Az elv a gyakorlatban is igazolódott. Különböző újonnan diagnosztizált vagy rekuráló daganatsoporon (LGG – low grade glioma, GBM, AOT – anaplasztikus oligodendrogliális tumor) a temozolomid hatása (adjuvánsként vagy neoadjuvánsként) eredményesebb volt, ha az MGMT nem működött. (Az MGMT immunhisztokémiával vagy metilációs-specifikus PCR-rel vizsgálható.) Az MGMT-pozitív csoportban (ahol a promoter nem metilált) a kezelésre adott válaszarány 0–41% között mozgott, ahol nem működött, 49–100% között. A progressziómentes túlélés pedig 1,9–13,0 hónap, illetve 3,6–29,5 hónap. LGG-ben és AOT-ban a metilált MGMT gyakoribb, mint GBM-ben, ami jobb temozolomid érzékenységet sejtet. (5) Bár az MGMT prognosztikai értéke valószínű, az eddigi elég elszórt, vegyes beteganyagon végzett retrospektív vizsgálati eredmény megerősítésre szorul. Ugyancsak vita tárgya még az MGMT metiláltsága kimutatásának legjobb módja.

Az 1p/19q kodeléció. Az 1p és 19q kromoszómák együttes vesztese a kemoterápiás válasz-készség hatékony jelzőjének látszik. A jelenséget főleg oligodendrogliális tumorokon és low grade gliomákon értékelték. [A kodeléció az oligodendrogliomák kialakulásának kezdeti szakaszában keletkezhet, s egy transzlokáció – der(1;19)(p10;q10) – eredménye.] Több munkacsoport szerint (LGG és AOT, kezelés zömmel temozolomid – neoadjuváns vagy adjuváns) az 1p/19q vesztes esetén (amely a tumorok valamivel több mint felében kimutatható volt) a válaszarány 59–90%, annak hiányában 0–60%, de minden esetben a kromoszómavesztés sokkal jobb terápiás válasszal párosult. Az előny a progressziómentes túlélésben is megmutatkozott: >12–22,2 hónap, illetve >4–8,3 hónap (5). A helyzet hasonló mint az MGMT-nél, több randomizált, prospektív vizsgálatra van szükség. Néhány adat már rendelkezésre áll és megerősíti, hogy az 1p/19q kodeléció a sugárterápiára adott választ is jelentősen javítja, AOT esetén (6). Még az is felvetődött, hogy ne a szöveten, hanem a kromoszómahiba alapján válasszanak betegeket a vizsgálatokba. Természetesen kérdés, hogy milyen gén elvesztése felelős a kemoszenzitivitás fokozódásáért. Gyanúba került egy 1p végi gén, amely stathmint kódolja, azonban ez nem bizonyult valósnak, annál in-

kább, mert kimutatták, hogy a teljes 1p-nek el kell vesznie a hatáshoz. Ha csak az 1p vége veszik el, akkor a várható klinikai válasz kedvezőtlen. Ami az 1p-t illeti a felelős géneket a centroméra vidékén kell keresni. Az utóbb említett jelenség (teljes versus részleges 1p vesztes), amely ellenlétes terápiás következményekkel jár, azért érdemel figyelmet, mert ha az 1p meghatározáshoz az 1p36 régiót felismerő próbát használnak, akkor a két lehetőséget nem lehet elkülöníteni, és ez hibás terápiás döntéshez vezethet.

Molekuláris célpontok

A génhibákról szóló rész elég világosan mutatja, hogy molekuláris szinten mennyire heterogének a malignus gliomák (különösen a GBM). Valószínű, hogy több génhiba felelős a tumorok keletkezéséért és progressziójáért, tehát igen kicsi a remény arra, hogy egy célpont kiiktatása hosszantartó klinikai javulást eredményezzen. Persze fennáll annak a lehetősége, hogy valamelyik génhiba kulcsfontosságú a daganat életében (onkogén addikció), és ha ezt eltaláljuk, akkor a daganat „összeomlik”. Bár ez nem elképzelhetetlen, a realitást a kombinált kezelések jelentik. Mivel az eddigi terápiás modalitások az agydaganatokat csak igen csekély mértékben tudták befolyásolni, ezért érthető, hogy a figyelem igen aktívan fordult a molekuláris hibákat célzó kezelések felé (6).

EGFR. Talán az egyik legerősebb célpont, hiszen az EGFR/EGFRvIII fokozott működése a GBM-ek több mint felében kimutatható. Nem szelektált betegeken, újonnan diagnosztizált, vgy kiújuló GBM-mel, az EGFR-t gátló kis molekulasúlyú szerek (gefitinib, erlotinib) fázis II vizsgálatban gyakorlatilag nem mutattak hatást. De ha igen, az sem függött össze az EGFR aktivitásával (expresszió, amplifikáció, mutáció). Felvetődött, hogy a válaszarány az EGFR-hiba és a PTEN-hiány együttes jelenlétekor jobb, azonban ezt sem sikerült megerősíteni (7).

PI3K-út. Fázis II vizsgálatban, nem szelektált betegeken az mTOR-t gátló temsirolimus a kiújuló gliomákra nem volt hatással. A gefitinib és az everolimus kombinációja fázis II-ben, nem szelektált betegeken, kiújuló GBM ellen 26%-os válaszarányt ért el, de a progressziómentes túlélés és össztúlélés nem változott.

PDGFR (platelet-derived growth factor receptor). Bár a PDGFR mutációja igen ritka gliomákban, megpróbálták, hogy az imatinibnek van-e hatása kiújuló gliomákra. A fázis II vizsgálat negatív eredménnyel zárult. Kezdetben biztatónak látszott az imatinib/hidroxiurea kombináció, de ezt megerősíteni nem sikerült.

RAS. A kiújuló gliomákat kezelték farnezil-transzferáz-gátló tipifarnibbal, kevés sikerrel. Kombinációs kezelése (sugárterápiával, temozolomiddal és más szerekkel) folyamatban vannak.

VEGF/VEGFR. A kiújuló GBM kezelése vatalanibbal (VEGFR1/2 gátló) nem hozott eredményt. Előnyösnek bizonyult azonban a bevacizumab és az irinotecan kombinációja high grade gliomákon. 23 betegnél a válaszarány 63% lett, a progressziómentes túlélés (median) 23 hét, a 6. hónapnál 38%. A kombináció eredményességét ismételtelen is bizonyították. (Felmerül persze, hogy miért pont az irinotecan választották partnernek? Elkerüljék a kereszt-

1. táblázat

Néhány célzott terápiás vizsgálat malignus gliomákban (1)

CÉLPONT	SZER	FÁZIS	EREDMÉNY
EGFR	erlotinib (+/- TMZ)	I/II	rekurrens MG: 14% PR, PFS-6 11%
	erlotinib (+ TMZ, bevacizumab)	II	újonnan dg GBM (folyamatban)
	cetuximab	II	rekurrens GBM (folyamatban)
	cetuximab (+TMZ/RT)	I/II	újonnan dg GBM (folyamatban)
	cetuximab (+ bevacizumab/irinotecan)	II	rekurrens GBM (folyamatban)
VEGF	bevacizumab (+ irinotecan)	II	rekurrens MG: 63% CR + PR PFS-6 43%, AA/AO 61%
	bevacizumab (+ erlotinib)	II	rekurrens MG (folyamatban)
	bevacizumab (+ etopozid)	II	rekurrens MG (folyamatban)
	bevacizumab (+XRT és TMZ)	II	újonnan dg GBM (folyamatban)
	VEGF trap	II	rekurrens MG (folyamatban)
	vatalanib (+TMZ v. lomustin)	I/II	rekurrens GBM: 4% PR, 66% SD
	pazopanib (+ lapatinib)	I	rekurrens MG (folyamatban)
	cediranib	II	rekurrens GBM: 56% PR
HGF/SF	AMG-102	II	előrehaladt MG (folyamatban)
PDGFR	imatinib	II	rekurrens GBM: PFS-6 3%
	imatinib (+ hidroxürea)	II	rekurrens GBM: 9% PR, 42% SD
	imatinib (+hidroxürea + vatalanib)	I	rekurrens MG (folyamatban)
RAS	tipifarnib	I/II	rekurrens GBM: PFS-6: 12%
	lonafarnib (+TMZ)	I	rekurrens GBM: 27% PR, PFS-6 33%
RAF/VEGFR2	sorafenib (+erlotinib, tipifarnib v. TMZ)	I/II	rekurrens MG (folyamatban)
	sorafenib (+erlotinib)	II	rekurrens/progresszív GBM (folyamatban)
AKT	perifosin	II	rekurrens MG (folyamatban)
mTOR	sirolimus (+gefitinib)	I	rekurrens MG: 6% PR, 38% SD
	temsirolimus (+erlotinib)	I/II	rekurrens GBM (folyamatban)
PKC-b	enzastaurin	II	rekurrens GBM: 22% PR, 5% SD
	enzastaurin (+carboplatin)	I	rekurrens MG (folyamatban)
	enzastaurin (+bevacizumab)	II	rekurrens MG (folyamatban)
EGFR/VEGFR	vandetanib	I/II	rekurrens MG és progresszív LGG (folyamatban)
EGFR/HER2	lapatinib	II	rekurrens GBM (folyamatban)
	lapatinib (+pazopanib)	I	rekurrens MG (folyamatban)
PDGFR/VEGFR	sunitinib	I/II	rekurrens GBM (tervezett)
FLT3/PDGFR/KIT	tandutinib	I/II	rekurrens GBM (folyamatban)
Interinek	cilengitid	I	rekurrens MG: 4% CR, 6% PR, 8% SD
	cilengitid (+TMZ/RT)	II	újonnan dg GBM: PFS 65%
SRC	dasatinib	II	rekurrens GBM (folyamatban)
HDAC	vorinostat (+TMZ)	I	MG (folyamatban)
	depsiptid	I/II	rekurrens MG (folyamatban)

rezisztenciét, vagy befolyásoló a vastagbélráknál elért jó eredmény? Persze vannak gondok, mint pl. a kezelés során történő sebszétválás.) A fenti mellett ugyancsak hatékonyan mutatkozott fázis II. vizsgálatban, kiújuló GBM-es betegekben a cediranib (orális, pan-VEGFR gátló).

Miért nem jobbak az eredmények? A fenti rövid összeállításból is kitűnik, hogy a monoterápia nem vált be, a

kombinációk közül igazán csak a bevacizumab/irinotecan biztató. Mi okozza a problémát? A számos lehetséges ok közül néhány: nem sikerül elérni hatékony intracelluláris szerkoncentrációt (vér-agy gát, interakció antiepileptikus szerekkel), nincs jelen a célpont, vagy az általunk kimutatott célpont a daganatnövekedés és -terjedés szempontjából nem fontos, vagy a kezelés során alternatív utak lépnek

be a gátoltak helyére. Ismét csak hangsúlyt lehet adni a kombinációknak és/vagy a több támadáspontú szereknek, és természetesen annak a reménynek, hogy hatékonyságuk

előrejelzésére jól működő markereket sikerül azonosítani (1, 6-8).

Irodalom

1. Sathornsumetee S, Rich JN: Designer therapies for glioblastoma multiforme. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1142:108-132.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) WHO classification of tumours of the central nervous system, IARC, Lyon, 2007.
3. Machein MR, Plate KH: Role of VEGF in developmental angiogenesis and in tumor angiogenesis in the brain. *Cancer Treat Res* 2007; 117: 191-218.
4. Colman H, Aldape K: Molecular predictors in glioblastoma. *Arch Neurol* 2008; 65:877-883.
5. Idbaih A, Omuro A, Ducray F, Hoang-Xuan K: Molecular genetic markers as predictors of response to chemotherapy in gliomas. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:606-611.
6. Brandsma D, van den Bent MJ: Molecular targeted therapies and chemotherapy in malignant glioma. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:598-605.
7. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Hegi ME, Stupp R: Epidermal growth factor receptor inhibitor in neuro-oncology: hopes and disappointments. *Clin Cancer Res* 2008; 14:957-960.
8. Lassman AB, Holland EC: Incorporating molecular tools into clinical trials and treatment for gliomas. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:708-711.