



Kopper László
Tímár József
Becságh Péter
Nagy Zsuzsanna

Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 3.

A Boehringer Ingelheim bemutatja a GIOTRIF-et...

Az első vonalbeli hatékonyság új szintje

- Az első törzskönyvezett **irreverzibilis ErbB-család blokkoló**
- Nagy betegszámú, meggyőző erejű vizsgálat **EGFR M+** előrehaladott nem-kissejtes tüdőrákban
- **Szignifikáns első vonalbeli medián PFS előny** pemetrexed/ciszplatin kombinációval összehasonlítva
(11,1 vs 6,9 hónapos medián progressziómentes túlélés)



GIOTRIF 20 mg, 30 mg, 40 mg és 50 mg filmtabletta rövidített alkalmazási előírás

Összetétel: 20 mg, 30 mg, 40 mg illetve 50 mg afatinib filmtablettánként (dimaleát formájában). Segédanyagként laktózt is tartalmaz. **Terápiás javallatok:** monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő, epidermális növekedési faktor (EGFR) TKI-naiv felnőtt betegek kezelésére javallt, akiknél fennáll(nak) EGFR-receptor aktiváló mutációk). **Adagolás és alkalmazás:** A GIOTRIF kezelést onkológiai terápiaiban jártas szakorvosnak kell elkezdeni és felügyelni. A javasolt adag 40 mg naponta egyszer. A dózis maximum napi 50 mg-ra történő emelést lehet mérlegelni azoknál a betegeknél, akik a napi 40 mg-os dózist jól tolerálják a kezelés első 3 hetében. A tüneti mellékhatások sikeresen kezelhetők a kezelés felfüggesztésével és a dózis csökkentésével. **Az alkalmazás módja:** Száján át, egészben, éhgyomorral, vízzel kell bevenni. Más folyadék nem használható. Ételt a bevétele előtt legalább 3, a bevétele követően legalább 1 órán át nem szabad fogyasztani. A tablettát feloldható körülből 100 ml szénsavmentes ivóvízben. A tablettát szét törés nélkül kell a vízbe dobni és időnként meg kell keverni, 15 percen keresztül. Az oldatot azonnal meg kell inni. A poharat 100 ml vízzel kell kiöblíteni, ezt szintén meg kell inni. Gyomorszondán keresztül is beadható. **Károsodott vese- illetve májműködésű betegek:** A kezdő dózis módosítása nem szükséges enyhe és közepesen súlyos vese- illetve májkárosodás esetén. A kezelés súlyos vese- illetve májkárosodás esetén nem javasolt. Gyermekek vagy serdülők kezelése ezzel a gyógyszerkészítménnyel nem javasolt. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával és bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Terhesség és szoptatás:** Ha terhesség alatt alkalmazzák, vagy a beteg teherbe esik a GIOTRIF alkalmazás alatt vagy után, a beteget tájékoztatni kell a magzati károsodás lehetőségéről. Az anyáknak azt kell tanácsolni, hogy a gyógyszerrel végzett kezelés alatt ne szoptassanak. **Hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:** Néhány betegnél a szemet érintő mellékhatásokról (conjunctivitis, szemszárazság, keratitis) számoltak be, amelyek befolyásolhatják ezeket a képességeket. **Mellékhatások: Nagyon gyakori:** paronychia, csökkent étvágy, orrvérzés, hasmenés, stomatitis, bőrkütyü, akne-szerű dermatitis, viszketés, bőrszárazság. **Gyakori:** cystitis, dehidráció, hipokalemia, izérzési zavar, conjunctivitis, szemszárazság, orrfolyás, emésztési zavar, ajakgyulladás, emelkedett alanin- ill. aszparát-aminotranszferáz-szint, palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, izomgörcsök, vesekárosodás, veseelégtelenség, láz, test súlycsökkenés. **Nem gyakori:** keratitis, intersticiális tüdőbetegség. **Farmakoterápiás csoport:** daganatellenes szerek, proteín-kináz inhibitorok, ATC kód: L01XE13 **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Boehringer Ingelheim International GmbH. **A forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/13/879/001-012. **Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ).** Az alkalmazási előírás dátuma: 2013. 09. 25.

*Betegszám: N=345. PFS=progressziómentes túlélés (progression-free survival). NSCLC=nem-kissejtes tüdőrák (non-small cell lung cancer)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelezzék bármilyen feltételezett mellékhatást.

LET'S WORK
BOEHRINGER INGELHEIM ONKOLÓGIA

Boehringer
Ingelheim

Boehringer Ingelheim
RCV GmbH & Co. KG
Magyarországi Főtelepe
1095 Budapest, Lechner Ö. fasor 6.
Tel.: +36 1 20 20 20 20
www.Boehringer-Ingelheim.com

www.inoncology.com

ÚJ
GIOTRIF®
(afatinib) tablettá
JAVULÓ ESÉLYEK

**Kopper László
Tímár József
Becságh Péter
Nagy Zsuzsanna**

Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 3.



Harmadik, átdolgozott, bővített kiadás



Simmelweis Kiadó

www.semmelweiskiado.hu

B u d a p e s t , 2 0 1 3

A könyv elkészítésében részt vettek*:

Kopper László,
Timár József,
Nagy Zsuzsanna,
Becságh Péter,
szerkesztők, szerzők

valamint

Bödör Csaba,**
Lévay György,
Nagy Zoltán,
Peták István,
Reiniger Lilla
szerzők

Az e-könyv alapja ugyanazon címen
megjelentő ISBN 978-963-331-310-5
számú kiadvány)

1. kiadás, 2009 Semmelweis Kiadó
2. kiadás, 2011 Semmelweis Kiadó
jelen, 3., átdolgozott és bővített kiadás:
© Semmelweis Kiadó, 2013
© dr. Kopper László,
dr. Timár József,
dr. Becságh Péter,
dr. Nagy Zsuzsanna, 2013

e-ISBN 978-963-331-300-8

* A szerzővel nem jelzett
fejezeteket a szerkesztők
készítették.

**B.Cs. publikációt megalapozó
kutatása a TÁMOP
4.2.4.A/1-11-1-2012-0001
Nemzeti Kiválóság Program
című kiemelt projekt keretében
zajlott. A projekt az Európai Unió
támogatásával, az Európai Szociá-
lis Alap társfinanszírozásával
valósul meg.

! A szerkesztők felhívják a figyelmet
arra, hogy a gyógyszereknél leírtak
nem helyettesítik az alkalmazási
előírásokat és azok gondos tanul-
mányozását!

A könyv szerzői jogi oltalom és kizá-
rólagos kiadói felhasználási jog
alatt áll. Bármely részének vagy
egészének mindennemű többszö-
rözése kizárólag a szerkesztők,
szerzők és a kiadó előzetes írásbeli
engedélye alapján jogszerű.



Felelős kiadó:
dr. Tánco László igazgató
Felelős szerkesztő: dr. Vincze Judit
© Illusztráció: Ángyán Gergő
© Borító: Tánco László
SKD: 440

Nem az él a legtovább, aki a legokosabb,
nem is az, aki a legerősebb,
hanem az, aki a legjobban tud alkalmazkodni a környezetéhez.
(Darwin után szabadon)

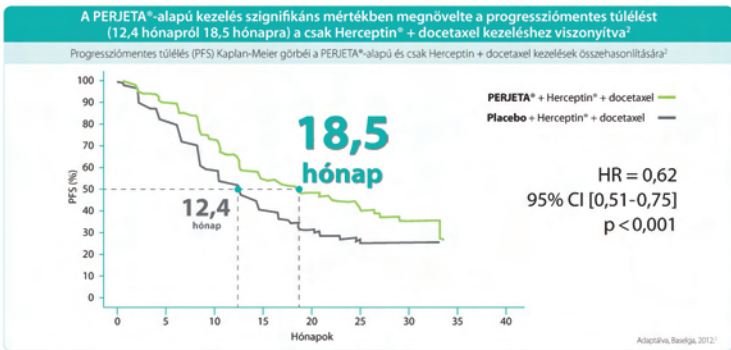
HER2-gátlás felsőfokon

A NŐK TOVÁBBI VÉDELMÉRE

Az első HER2 dimerizáció gátló (HDI) a HER2-pozitív metasztatikus emlőrák elsővonalas kezelésére

PERJETA® terápiai javaslat:

A PERJETA® trasztuzumabbal és docetaxellel kombinálva olyan HER2-pozitív metasztatikus vagy lokálisan kiújuló, inoperábilis emlőrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, akik metasztatikus betegségük kezelésére korábban még nem részesültek HER2-ellenes kezelésben vagy kemoterápiában.¹



A Perjeta® rövidített alkalmazási előírása

Hatálya: Perjeta 420 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz. A Perjeta egy DNG rekombináns technológiával, emlősejtekben (lőml hirtérgy onkológia) termelt, humánizált IgY1 monoklonális antitest. **Terápiás javallatok:** A Perjeta trasztuzumabbal és docetaxellel kombinálva olyan HER2-pozitív metasztatikus vagy lokálisan kiújuló, inoperábilis emlőrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, akik metasztatikus betegségük kezelése során még nem részesültek HER2-ellenes kezelésben vagy kemoterápiában. Perjeta-kezelést csak HER2-pozitív tumor státuszú betegek kaphatnak, HER2 pozitívnak minősülő a 3+ immunkémiai immunszuppresszió nélküli (IHC) eredmény és/vagy >2,0 asziny váltakozó in situ hibridizációval (ISH) mérve. **Adagolás és alkalmazás módja:** A Perjeta kizárólag orvosi rendelvényre kizárólag gyógyszer, és a kezelést csak diagnosztikailag bizonyítottan HER2-pozitív betegek alkalmazásában javasolt orvosi felügyelet mellett lehet elvégezni. A Perjeta ajánlott kezdő teljes adagja 940 mg 60 perc alatt beadott intravénás infúzióban, majd fenntartó adagként háromhetente 420 mg, 30-60 perc időtartam alatt beadva. A Perjeta-val kombinációban adott docetaxellel ajánlott kezdő adagja 8 mg/100 ml intravénás infúzióban, majd a fenntartó adag háromhetente 6 mg/100 ml. A Perjeta-val kombinációban adott docetaxellel ajánlott fenntartó adagja 75 mg/m², ezt követően három hetente kell adni. Ha a kezdő adagot a beteg jól tolerálja, a docetaxel további adagjai 100 mg/m²-ig emelhetők. A Perjeta-kezelés a betegség progresszióját vagy előrehaladását tanúsító klinikai jellegű változások, ellenjavallatok a perituzumab vagy bármely segítségnyújtással szembe fordított tünetekkel. **Ellenjavallatok:** felfüggesztendő: felfüggesztendő: felfüggesztendő, leukopénia, anaémia, tüdőszövetgyulladás, májbetegség, súlyos szívbetegség, perifériás ischaemiás neuropathia, fejfájás, szédülés, dyspnoe, fokozott kórházi, dyspnoe, köhögés, hasmenés, hányás, stomatitis, émelygés, székrekedés, emésztési zavar, alopecia, kóros, körmeleválás, pruritus, bőrvörösség, myalgia, arthralgia, bullaemia, diszuria.

WZ a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakemberek arra kérjük, hogy jelentsem bármilyen feltehetően mellékhatást.

Készlet: Szakemberek által diagnosztikailag követően, folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kizárható gyógyszerkezelés. **TB státusz:** Nem támogatott gyógyszer. **Fogyasztási ár: NA. Forgalmazó hozzátal engedély száma:** EU/1713/013/001 **Kérjük olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását!** (EMA, 2013.09.12)

Iskolák: A PERJETA® alkalmazási előírása, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, 2. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *Engl J Med.* 2012;366:109-119.

További információval rendelkezésre áll: Roche (Magyarország) Kft. 2040 Budaörs, Edison u. 1., Tel: +36 23 446 800, Fax: +36 23 446 860, e-mail: info@roche.hu, www.roche.hu



Tartalom

Előszó a harmadik kiadáshoz	XI
Előszó a második kiadáshoz	XII
Előszó az első kiadáshoz	XIII

1. „CÉLZOTT” VAGY „NEM CÉLZOTT” 1

2. A SEJTMŰKÖDÉS SZABÁLYOZÁSÁNAK ALAPJAI ÉS HIBÁI 5

2.1. Információk és programok	7
2.2. A működés zavarai	9
2.2.1. A lokális növekedést segítő szabályozási zavarok	9
2.2.2. A daganatok terjedése	21
2.2.3. A daganatimmunológia néhány szempontja	36

3. MOLEKULÁRIS HIBÁK A SZABÁLYOZÁSBAN ÉS A DAGANATOKBAN. 41

3.1. Molekuláris hibák a jelutakban és a programokban	43
3.1.1. Ligandok/Receptorok	44
ALK	45
EGF/EGFR	47
VEGF/VEGFR	55
IGF/IGFR	58
HGF/MET	61
TGF β /TGFB β – SMAD.	65
KIT	68
HEDGEHOG-jelút	70
NOTCH-jelút	72
WNT- β -katenin jelút.	75
RET	78
Integrinek	79
Hormonreceptorok	81
3.1.2. Jelátviteli utak	85
PI3K-AKT-mTOR jelút	86
RAS-RAF-MEK-ERK jelút	95
SRC	99
JAK-STAT-jelút	101
3.1.3. Programzavarok	104
Sejtproliferáció/sejtciklus/sejtosztódás.	105
Sejthalál	114
Fehérjelebontás (ubikvitin-proteaszoma rendszer)	119
DNS-hibajavítás (repair)	122
Telomeráz	126
Epigenetikai szabályzás (DNS-metiláció, hisztonacetiláció)	129
Hipoxia (HIF-jelút)	133
Nem-kódoló RNS-ek (mikroRNS-ek)	137

3.1.4. Egyéb szabályozási hibák	143
Proteázok (a degradom).	144
Hősokkfehérjék	146
3.2. Molekuláris hibák a daganatokban	149
Agydaganatok (<i>Reiniger Lilla</i>).	150
Bőrrák	156
Csírasejtes daganatok (heretumороk)	157
Emlőrák	159
Fej-nyaki rákok	167
GIST	170
Gyermekkori daganatok (<i>Reiniger Lilla, Bődör Csaba</i>)	172
Gyomorrák	179
Hematológiai daganatok (<i>Bődör Csaba</i>)	181
Lágyrész- (mezenchimális) daganatok	189
Máj, epehólyag és epeutak daganatai	192
Melanoma	196
Neuroendokrin tumorok	201
Nőgyógyászati daganatok.	205
Nyelőcsőrák	207
Pajzsmirigyrák.	209
Pancreasrák	211
Prosztatarák	214
Tüdőrák	220
Urothelialis daganatok	228
Vastagbélrák	232
Veserák	239
4. MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKA	249
4.1. A molekuláris diagnosztikai laboratórium kialakítása, működése (good laboratory practice, GLP)	256
4.1.1. A molekuláris diagnosztikai munka szervezése	256
4.1.2. Munkafolyamatok	258
4.1.3. Kontamináció (szennyeződés)	258
4.1.4. GLP a molekuláris diagnosztikai/genetikai laboratóriumokban	259
4.2. Nukleinsav-alapú diagnosztika	264
4.2.1. Polimeráz láncreakció (PCR)	264
4.2.2. Valós idejű (real time) PCR	269
4.2.3. Microarray/chip módszerek	290
4.2.4. Szekvenálás	294
4.2.5. Újgenerációs szekvenálás, diagnosztika és biomarker-vadászat	299
4.3. Fehérjealapú diagnosztika	306
Módszerek – közelebbről.	308
4.4. Molekuláris genetikai tesztek korai emlőrákban (OncotypeDX) (<i>Nagy Zoltán</i>)	315
4.5. A komplex molekuláris profilvizsgálatok növekvő klinikai jelentősége a célzott terápiák személyre szabott alkalmazásában (Peták István)	318

5. CÉLZOTT TERÁPIA	323
5.1. Szabályozási célpontok ellen ható szerek	327
AFATINIB (Giotrif®) (Boehringer Ingelheim)	328
ALEMTUZUMAB (MabCampath®, Campath®) (Genzyme)	330
AXITINIB (Inlyta®) (Pfizer)	333
AZACITIDIN (Vidaza®) (Celgene)	336
BEVACIZUMAB (Avastin®) (Roche)	338
BORTEZOMIB (Velcade®) (Janssen-Cilag)	343
BOZUTINIB (Bosulif®) (Pfizer)	347
CETUXIMAB (Erbitux®) (Merck)	350
CRIZOTINIB (Xalkori®) (Pfizer)	353
DABRAFENIB (Tafinlar®) (GlaxoSmithKline)	358
DASATINIB (Sprycel®) (Bristol-Myers Squibb)	361
DENILEUKIN DIFTITOX (Ontak®) (Eisai Inc)	363
ERLOTINIB (Tarceva®) (Roche)	365
EVEROLIMUS (Afinitor®) (Novartis)	368
EVEROLIMUS (Votubia®) (Novartis)	371
GEFITINIB (Iressa®) (AstraZeneca)	374
IBRITUMUMAB TIUXETAN (Y-90 Zevalin®) (Bayer-Schering)	377
IMATINIB MEZILÁT (Glivec®) (Novartis)	380
IPILIMUMAB (Yervoy®) (Bristol-Myers)	385
LAPATINIB (Tyverb®) (GlaxoSmithKline)	387
NILOTINIB (Tasigna®) (Novartis)	390
OFATUMUMAB (Arzerra®) (Glaxo)	393
OKTREOTID (Sandostatin®) (Novartis)	395
PANITUMUMAB (Vectibix®) (Amgen)	397
PAZOPANIB (Votrient®) (GlaxoSmithKline)	399
PERTUZUMAB (Perjeta®) (Roche)	402
REGORAFENIB (Stivarga®) (Bayer Pharma Ag)	404
RITUXIMAB (Rituxan®, MabThera®) (Roche)	406
SORAFENIB (Nexavar®) (Bayer Pharma Ag)	409
SUNITINIB MALATE (Sutent®) (Pfizer)	411
TEMISIROLIMUS (Torisel®) (Pfizer)	414
TRASTUZUMAB (Herceptin®) (Roche)	416
VEMURAFENIB (Zelboraf®) (Roche)	421
VISMODEGIB (Erivedge®) (Roche)	424
5.2. Hormonális célpontok ellen ható szerek	427
ABIRATERON-ACETÁT (Zytiga®) (Janssen-Cilag)	428
ANASTROZOL (Arimidex®) (AstraZeneca)	431
BICALUTAMID (Casodex®) (AstraZeneca)	434
BUSERELIN (Suprefact®) (Sanofi)	436
CYPROTERON (Androcur®) (Bayer Schering)	438
EXEMESTAN (Aromasin®) (Pfizer)	440
FULVESTRANT (Faslodex®) (AstraZeneca)	443
GOZERELIN-ACETÁT (Zoladex®) (AstraZeneca)	445
LETROZOL (Femara®) (Novartis)	448
LEUPRORELIN-ACETÁT (Lucrin PDS Depot®) (Abbott)	451
MEDROXIPROGESZTERON-ACETÁT (Provera®) (Pfizer)	454
MEGESTROL (Megace®) (Bristol-Myers Squibb)	457
NILUTAMID (Anandron®) (Sanofi)	459
TAMOXIFEN (Zitazonium®) (EGIS)	461

5.3. Biológiai hatást módosító szerek	463
INTERFERON-ALFA-2A, rekombináns (Roferon-A®) (Roche)	464
INTERFERON-ALFA-2B (Intron A®) (Schering-Plough).	467
LENALINOMID (Revlimid®) (Celgene)	470
POMALIDOMID (Imnovid®) (Celgene)	473
THALIDOMID (Thalomid®) (Celgene)	475
5.4. A szupportálás szerelei	477
APREPITANT (Emend®) (Merck Sharp and Dohme).	478
CLODRONAT (Bonafos®) (Bayer).	480
DALTEPARIN (Fragmin®) (Pfizer).	482
DEFERAZIROX (Exjade®) (Novartis)	485
DENOSUMAB (Xgeva®) (Amgen).	488
EPOETIN-ALFA (Eprex®) (Janssen-Cilag).	490
EPOETIN-BÉTA (Neorecormon®) (Roche)	493
NADROPARIN (Fraxiparin®) (GlaxoSmithKline)	495
ONDANSTERON (Zofran®) (GlaxoSmithKline).	497
PEGFILGRASTIM (Neulasta®) (Amgen)	500
ZOLEDRONSAV (Zometa®) (Novartis)	502
5.5. Bioszimiláris vegyületek (Lévay György)	505
6. FEJLESZTÉSI IRÁNYOK	509
Amgen	511
AstraZeneca	513
Bayer Health Care	514
Boehringer Ingelheim	515
Bristol-Myers Squibb.	516
Celgene	517
GlaxoSmith Kline.	519
Janssen-Cilag	520
Merck	521
Novartis.	522
Pfizer	524
Roche	525
Sanofi-Aventis	531
MELLÉKLET	533
Utóirat	534
Rövidítések	536
Tárgymutató	541

Előszó a harmadik kiadáshoz

Ez már a harmadik kiadás és a harmadik előszó. Lehet, hogy nem is kelle-ne magyarázni a könyv aktualitását, de a daganatos betegségek még mindig köztünk vannak, az elsőszámú közellenségek közé számítanak. De változatlanul él a remény, hogy a molekuláris változások minél jobb ismerete olyan terápiához fog vezetni, amely nemcsak az élet tartamát hosszabbítja meg, hanem a minőségét is emeli. És akkor még nem szólnunk a megelőzésről és a korai felismerésről. Sematikuskak tűnő szavak? Aligha. A molekuláris onkológia rekordsebességgel gyűjti az adatokat, néha úgy érezhetjük, hogy az egyik legnagyobb kihívás nem is a megfelelő adatok megszerzése, hanem az információk helyes értelmezése és alkalmazása.

Ez a könyv szerkezetében hasonlít az elődeihez, megismertet a daganatos sejtek hibás szabályozásával (mint célpontokkal) és az onkológiai „pi-ac” résztvevőivel, régebbiekkal és újabbakkal, sőt a vizsgálat alatt állókkal is (amelyekkel a célpontokat próbáljuk minél eredményesebben eltávolítani). Az elmúlt néhány évben számos tapasztalatot szereztünk, amelyek nemegyszer stratégiai változtatást eredményeztek, gondoljunk a rezisztencia problémájára vagy a több génes panelek, a teljes genom vizsgálatának térhódítására. Ezek is elnyerik megérdemelt helyüket. Persze, ahogy régebben, a könyv nem jöhetett volna létre barátaink önzetlen, aktív segítségével. Köszönet érte. Köszönet a Semmelweis Kiadónak a kiváló munkáért, Vincze Juditnak a magas színvonalú szerkesztésért, Ángyán Gergőnek a rajzokért, Táncos Laci bácsinak, aki szokott eleganciájával terelte helyes útra a kiadást, és Kovács Veronikának a fáradhatatlan szervezésért. Reméljük, hogy a kollegáknak hasznos forrásmunkává fog válni, legalább annyi örömet lelnek a lapozgatásában, mint a szerkesztőknek az anyag elkészítésében.

2013 novembere

a szerkesztők

Előszó a második kiadáshoz

Két év telt el az első kiadás óta, és a célzott diagnosztikára alapozott célzott terápia egyre nagyobb helyet foglal el a mindennapok onkológiájában. A koncepciók alapvetően nem változtak, a „one size does not fit all” vagy a „personalized medicine” változatlanul a kutatás-fejlesztés leggyakrabban használt jelszavai. Az előrejelzések, stilszerűen, néhány év távlatában a molekuláris alapú terápia még jelentősebb előretöréséről szólnak, amely mögött folytonosan finomodó, egyre hatékonyabb technológia és a gyógyszerek klinikai alkalmazása során nyert tapasztalatok állnak. Ez a permanens változás (reményeink szerint jó irányba), a napról-napra sokasodó információ és az első kiadással kapcsolatos pozitív visszajelzések támogatják az új megjelenését, amely szemléletében és szerkezetében nem változott, a tartalom némileg átdolgozott, javított, bővített, ahogy szokás. Ez a könyv is olyan, mint a kellemes séta egy ismerősnek tűnő, mégis sokszor ismeretlen vidéken, ahol érdemes meg-megállni, visszanézni, magunkba szívni a megtett út élményét, mielőtt tovább indulunk. Persze a tanulságokat is le kell vonni, újragondolni a lépéseket, ha szükséges, talán az irányt is, hiszen még nagyon a tervezettek elején tartunk. Ennek a könyvnek a megjelenését, amely a jelen mellett a jövőt is sejteti (legalábbis felvillant néhány részletet), most is elsősorban a szponzoraink tették lehetővé, amiért ezúton is köszönetet mondunk. Baráti támogatásuk és aktív közreműködésük talán még a finánciális segítségnél is többet jelent. És hogy az elképzelések valóra váljanak, kellett a jól ismert kiadói csapat, a Semmelweis Kiadó. A legnagyobb elismerés illeti Vincze Juditot az alkotói szerkesztésért, Ángyán Gergőt a tőle megszokott magas színvonalú ábrákért, és a kapitányt, Táncos Lászlót, aki nem csak irányított, hanem tevőlegesen is részt vállalt (lásd borító) abban, hogy a tartalom elegáns formába öltözzön. Nem utolsó sorban mondunk köszönetet a jövőbeli olvasóknak, akik remélhetően nemcsak kézbe veszik, de kíváncsisággal és meglelégedéssel forgatják a lapokat.

Budapest, 2011 novembere

A szerkesztők

Előszó az első kiadáshoz

Nem kétséges, hogy a közelmúlt klinikai onkológiája alátámasztotta azokat a jövődöléseket, melyek szerint közelítünk a daganatok oki terápiája felé, sőt mi több, olyan terápia felé, amely adott beteg adott daganatára szabott. Egymás után jelentek meg a molekuláris célpontok, a daganatok kialakulásában és progressziójában feltételezetten vagy igazoltan szerepet játszó szabályozási hibák, és az ezek ellen kifejlesztett gyógyszerek. Szoros kapcsolat alakult ki az elmélet és a gyakorlat között, egyre gyorsabban jutnak el a laboratóriumi eredmények a betegágy mellé, néha gyorsabban is, mint kellene. Az a kérdés, hogy néhány molekula hibája komolyan vehető-e a kezelés szempontjából, megválaszolódott: igen. De ahogy ez lenni szokott, egy-két igenlő válasz mentén számtalan újabb kérdés, probléma merül fel. Így vagyunk a célzott diagnosztikával és terápiával is.

A kezdeti nagy várakozásokat lehűtötték a kudarcok, a visszaesések, a nem várt toxikus tünetek, amelyeket látva néhányan visszatértek a kételkedők közé, nemegyszer a reményeket piaci fogásnak ítélve. Persze, szerencsére nem kevesen, a negatív eredményeket is próbálták megérteni, rájönni az ezerarcú daganat újabb trükkjeire. Így derülhetett fény újabb mutációkra vagy éppen a rezisztencia, vagy az érzékenység pontosabb molekuláris hátterére. Ezt a célt szolgálja elképzeléseink szerint ez a kézi/zsebkönyv is, bemutatva, több oldalról okokat és okozatokat, azokat az eseményeket, amelyeknek ismerete vezette a fejlesztéseket, majd azok eredményeit, a gyógyszereket, összekötve alkalmazásuk molekuláris szintű engedélyével vagy az ajánlását nyújtó diagnosztikával.

A klinikus számára a célpontok nemegyszer magyarázhatatlan rövidítések formájában jelentkeznek, ezek magyarázatára nyújt ismerkedési lehetőséget egy kis visszalapozás, az elméletibb alapok felé, hogy a gyógyszer valóban a daganat életébe való beavatkozás célszerű eszköze legyen. Talán az is kiderül, hogy a klinikai onkológiában soha nem volt ily közel egymáshoz a diagnosztika és a terápia, és az is, hogy a buktatókat, akár adott daganatról, akár többre kiterjedő tapasztalatról van szó, csak együttesen sikerül megoldani. Mikor gondoltuk azt, hogy a daganat mutációs profilja szerint, amit a molekuláris diagnosztika derít ki, választhat a szerek között a klinikus? Ma már ez realitás, a fejlődés egyik útja.

Aligha kétséges, hogy a közeljövő, amit az utolsó fejezet is tükröz, a szabályozási célpontok elleni szerek újabb áradatát fogja ajánlani a klinikumnak. (Ha nem is áradatot, de sokat, az biztos, nem is beszélve a már meglévők hatásának optimalizálásával.) A régiek mellett egyre újabb célpontok jelennek meg, amibe persze a tudományos ambíciók mellett belejátszik a gyógyszeripar piaci versengése. Erre néhányan rosszallóan legyintenek, vagy éppen keményen kritizálnak, pedig teljesen világos, hogy az új eredményekhez, az egyre specifikusabban és jobban ható gyógyszere-

rekhez vagy kombinációikhoz, kutatásaikhoz, kipróbálásaikhoz nem kevés anyagi forrásra van szükség.

Szerencse, ha a tudományos igény és a piaci érdekeltség egy irányba tud működni, és ennek az együttműködésnek talán még a gyógyszerek költségeinek csökkenése is eredménye lehet. E zsebkönyv sem jöhetett volna létre a képviselők támogatása nélkül. Köszönet ezért is, de különösen azért, hogy aktívan részt vettek elsősorban a gyógyszereket érintő részek kialakításában, ellenőrzésében. Külön köszönet illeti a Semmelweis Kiadó jól ismert csapatát, Vincze Judit időt és fáradságot nem ismerő szerkesztői munkáját, Ángyán Gergőt a formát művészivé emelő rajzaiért, és az igazgatót, Tánkos Lászlót ötleteiért, igényességet tükröző gondolataiért, de facto a címlapért is.

Reméljük, hogy akiknek szántuk, a daganatos betegeket gyógyítóknak és társaiknak a diagnózisért felelős patológusoknak és más szakembereknek, haszonnal fogják forgatni e könyvecskét. Egy ideig...asztán jön a következő.

Budapest, 2009 novembere

A szerkesztők