

MARÁZ ANIKÓ DR., PHD

A vesedaganatok célzott kezelésének hazai sajátosságai

Az áttétes vagy előrehaladott veserákok standard kezelési lehetőségei a célzott terápiás készítmények. Magas evidenciájú eredmények és hazai finanszírozási háttér a világossejtes szövettani altípus esetében állnak rendelkezésünkre.

Hazánkban első vonalbeli kezelésként jó és közepes prognózisú betegeknél, standard készítmény a sunitinib. Ugyancsak első vonalban alkalmazható gyógyszer a pazopanib, a sunitinibhez hasonló hatékonysággal. Ha a beteg a fenti kezelésekre nem alkalmas, s a progresszió mértéke lassú, opcionálisan cytokin terápia, hazánkban interferon- α adható. Rossz prognózis esetén első vonalban a temsirolimus az egyetlen igazoltan hatékony és finanszírozott készítmény.

A másodvonalbeli kezelést az első vonalban alkalmazott terápia alapján kell meghatározni: cytokin hatástalansága vagy intolerancia esetén sorafenibet, axitinibet, pazopanibot, opcionálisan sunitinibet, míg tirozin-kináz-gátló hatástalansága után everolimust vagy axitinibet választhatunk, amelyek mindegyike elérhető Magyarországon.

Harmadvonalban everolimus vagy sorafenib választható, bár hazánkban ennek a vonalnak nincs finanszírozott háttere, ahogyan a nem világossejtes szövettanú betegek célzott terápiájának sem.

A vesedaganat az urológiai daganatok között a harmadik leggyakoribb típus. Patomechanizmusa alapján külön terápiás entitást képeznek a veseparenchyma és a vesemedence kiindulású tumorok. A leggyakoribb altípus a vesekéreg állományából kiinduló vese-sejtes rák, amely a felnőttkori malignus tumorok 2-3%-a, hazánkban a 12. daganatos halálzási ok (1). Az elsődleges diagnózis felállításakor már a betegek egyharmadánál távoli áttét mutatható ki. A szövettani altípusok közül leggyakoribb a világossejtes (70-85%) és a papillaris (7-15%), ennél ritkábban fordulnak elő a chromophob (5-10%) és egyéb, ritkább altípusok (1, 2). Jelen ismereteink szerint különféle patomechanizmusokkal korrelálhatnak az egyes szövettani altípusok. A két legjobban ismert és vizsgált patomecha-

nizmus a hypoxia indukált- és az mTOR szignál útvonalak. Ezek fokozott működése főként a világossejtes és papillaris II altípusokban jellemző. A vesedaganatok célzott kezelésében törzskönyvezett készítmények potenciális targetjei az említett útvonalak receptorai (1).

Célzott terápia

A veserákok terápiájában alkalmazható célzott terápiás készítmények specifikus molekulákhoz kötődnek, ezáltal gátolják a tumor növekedését, a távoli áttétek képződését és direkt vagy indirekt módon az érújdonképződést. A veserákok gyógyszeres kezelésében robbanásszerű fejlődést jelentett a target terápiás készítmények megjelenése.

A neoangiogenezis kulcsszerepet játszik a tumor növekedésében és a da-

ganatos progresszióban. Különösen igaz ez jól vaszkularizált tumorok esetén, amilyenek a vese-sejtes daganatok. Emiatt ebben az indikációban hatékony készítmények többsége az angiogenezist gátolja a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF) jelátvivő út blokkolásával. A törzskönyvezett target készítmények közül a bevacizumab monoklonális antitestként kapcsolódik az oldékony VEGF-hez, amely által gátolja a receptorához történő kötődést. A neoangiogenezis gátlásának másik lehetősége a többszörös célpontú tirozinkináz-inhibitorokkal (TKI) történő blokkolás, amely a VEGF receptor (VEGFR) intracelluláris doménjének gátlása által jön létre. A törzskönyvezett és hazánkban is finanszírozott készítmények a sorafenib, a sunitinib, a pazopanib és az axitinib (3, 4).

Egy másik jól ismert daganatellenes hatásmechanizmus a mammalian target of rapamycin (mTOR) receptor gátlása. Az mTOR a jelátviteli utak egyik központi receptorkomplexe, a sejtet érő stimulusok hatására aktiválódik. Az mTOR aktiválódása hipoxia indukciós faktor (HIF)-1 α akkumulációt is eredményezhet, amely miatt VEGF-túltermelés jön létre, fokozva a proliferációt és sejt migrációt (3). Vese-rák kezelésében törzskönyvezett két mTOR-gátló a temsirolimus és az everolimus, amelyek hazánkban is elérhetőek (1. ábra) (4).

Nemzetközi terápiás ajánlások

A nemzetközi ajánlások az eddig lezárt klinikai vizsgálatok alapján elsősorban előrehaladott stádiumú, világossejtes szövettani típusú daganatok kezelésére vonatkoznak magas evidenciával. A nem világossejtes szövettani típusok terápiás javaslati kisebb vizs-

gálatok eredményein alapulnak. Hazánkban, mint az Európai Unió tagállamában, az onkológiai irányelvek elsődlegesen az európai ajánlásokat követik (1. táblázat) (1).

A világossejtes veserákos betegek elsővonalas kezelésének meghatározásához elengedhetetlen a betegek prognosztikai csoportba sorolása (1., 2. táblázat).

A leggyakrabban alkalmazott prognosztikai modell a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerből (MSKCC, USA) származik, Motzer nevéhez fűződik. A korábban standard interferon bázisú vizsgálatok eredményeiből született. Adatai módosítva és validálva lettek, illetve kiegészültek a target kezeléseknél Heng-kritériumként váltak ismertté. A Motzer-score rendszer 5, kedvezőtlen prognózist jelentő faktort tartalmaz (2. táblázat). A legtöbb target készítmény törzskönyvező vizsgálatában ezt alkalmazták (5). A betegeket 3 rizikócsoportra osztják: kedvező (nincs rizikófaktor), intermedier (1-2 rizikófaktor) és rossz prognózisú csoport (3 vagy több rizikófaktor) (1) (2. táblázat).

Világossejtes veserákok első vonalbeli kezelése

Jó és közepes prognózisú betegek kezelése

A vesesejtes rákok egyes típusai indolensek, így válogatott esetekben lehetséges a betegek obszerválása, s ezáltal a

2. táblázat: Hazánkban is leggyakrabban alkalmazott Motzer-féle prognosztikai faktorok

Rizikófaktor	Prognózis		
	Jó	Közepes	Rossz
LDH >1,5× felső ref. érték	0 faktor	1-2 faktor	3 vagy több faktor
Karnofsky státus <80%			
Diagnózis és áttét terápia közötti idő < 12 hónap			
Korrigált szérum Ca >10 mg/dl (>2,4 mmol/l)			
Haemoglobinérték < alsó referenciaérték			

gyógyszeres terápia halasztása. A daganatos betegség progressziója esetén javasolt a célzott kezelést elindítani. Jó és közepes prognózis esetén a bevacizumab (IFN α -val kombinálva), a sunitinib és a pazopanib mutatott magas evidencián alapuló hatékonyságot. Mindhárom készítmény javította a progressziómentes túlélést (PFS) IFN α -hoz vagy placebohoz képest, ezáltal került törzskönyvezésre. A sorafenib, az IFN α és az IL-2 alternatív lehetőségek, ha a többi készítmény nem alkalmazható bármely okból biztonsággal (1) (1. táblázat).

Hazánkban a finanszírozási lehetőségek miatt ezen betegek részére sunitinib, pazopanib vagy cytokin terápia-ként IFN α választható (4) (1. ábra).

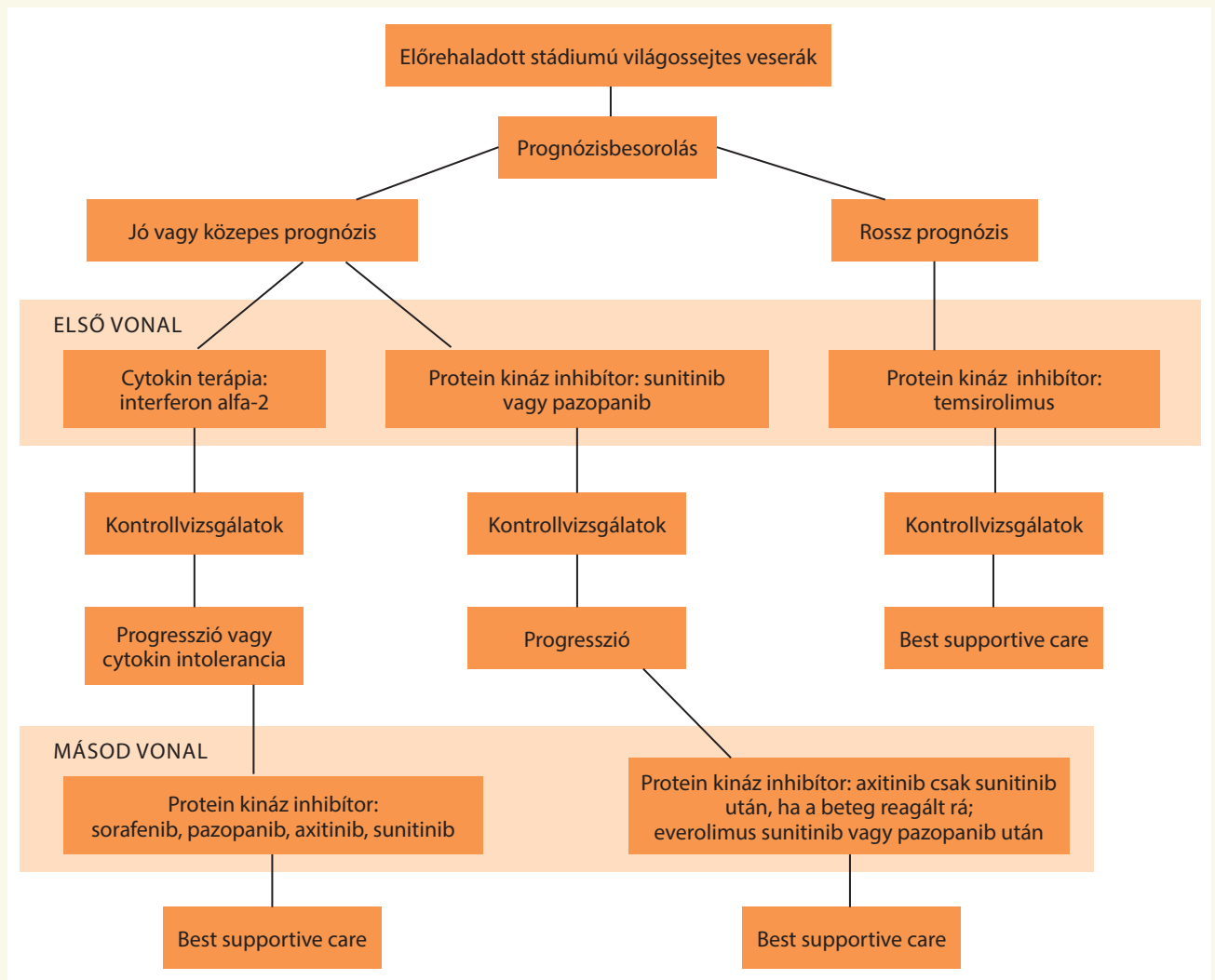
A nemzetközi és a hazai gyakorlatban az áttétes világossejtes veserákok bázis készítménye a sunitinib (Sutent $^{\circ}$, Pfizer), multi protein kináz inhibitor tablettá. IFN α kezeléshez képest több, mint kétszer kedvezőbb PFS-t és remisziós

rátát eredményezett (6). A betegek teljes túlélését (OS) elsőként 2 éven túlra nyújtotta. Leggyakoribb általános mellékhatásai a hipertenzió, hasmenés és hand-foot szindróma. A sunitinib egy potenciálisan igen hatékony terápia. Eredményességének titka a kedvező, hosszan tartó tumorválasz, amelyhez elengedhetetlen a dózis-intenzitás tartása, valamint a mellékhatások ismerete és megfelelő menedzselése.

Irodalmi adatok alapján egyes mellékhatásoknak potenciálisan biomarker szerepe lehet a terápia eredményességének előjelzése szempontjából, ilyen például a hipertónia (7). Saját betegeink kezelési adatainak retrospektív értékelése alapján a terápia során jelentkező hypothyreosis, kéz-láb szindróma, grade ≥ 2 neutropenia és thrombocytopenia kialakulása esetén is kedvezőbbek voltak a PFS- és OS-eredmények, a nemzetközi publikációk adataihoz hasonlóan (8). A terápia elindításakor fontos a társbetegségek felmérése és a betegek

1. táblázat: Veseerákok szisztémás kezelésének javaslata az európai ajánlás alapján (1) IFN – interferon, IL-2 – interleukin-2, TKI – tirozin-kináz gátló

Hisztológia	Vonal	Rizikócsoport	Standard	Opció
Világossejtes	1. vonal	Jó és közepes	Sunitinib	Magas dózisú IL-2
			Pazopanib Bevacizumab+IFN	Sorafenib Bevacizumab+alacsony dózisú IFN
	2. vonal	Rossz	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib
		Cytokin után	Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
			Axitinib	
		TKI után	Everolimus Axitinib	Sorafenib
2 TKI után	Everolimus			
3. vonal	TKI és mTOR után	Sorafenib	Egyéb TKI Rechallenge	
Nem világossejtes				Temsirolimus Sunitinib Sorafenib



1. ábra: Világszejtes veserákok gyógyszeres kezelésének finanszírozott lehetőségei Magyarországon (OEP adatbázis alapján készült ábra)

részletes tájékoztatása, valamint aktív körzeműködésük a kezelés során.

A másik regisztrált első vonalbeli orális multi kináz gátló készítmény a pazopanib (Votrient®, GlaxoSmith-Kline). Első és másodvonalbeli pazopanib terápia hatására a törzskönyvező vizsgálatában kedvezőbb PFS alakult ki a placebokarhoz képest (9). A placebo mellett progrediáló betegek 54%-a részesült pazopanib kezelésben, ezáltal a túlélési adatok kiegyenlítődték a két kar között (10). Leggyakoribb mellékhatásként a regisztrációs vizsgálatban hasmenés, GOT-, GPT-emelkedés és hipertenzió alakult ki. Az első vonalban alkalmazható két szájon át szedhető készítmény a pazopanib és a sunitinib, direkt összehasonlító vizsgálatban a pazopanib teljesítette az elsődleges vég-

pontként kitűzött non-inferioritást a sunitinibbel szemben a PFS és OS tekintetében is. A mellékhatások aránya és a betegek életminősége a pazopanib karon volt kedvezőbb (11). Hazánkban a pazopanib rendelkezésére néhány hónapja lehetséges. Az első magyarországi betegek korai eredményeiről szóló retrospektív feldolgozás alapján a törzskönyvező vizsgálatához hasonló hatékonysági és toxicitási adatokról számoltak be a szerzők (12).

A bevacizumab (Avastin®, Roche) infúziós készítmény, egy monoklonális antitest, a keringő VEGF-hez kötődik erős specificitással és affinitással. A bevacizumab és IFN α kombinációja fázis III vizsgálatokban szignifikánsan jobb PFS-t és tumorválasz rátát eredményezett az IFN α -hoz képest (13). A

bevacizumab kezelés a veserákok esetén valószínűleg a parenterális adagolási forma miatt nem terjedt el széles körben, hazánkban sem rendelkezik finanszírozott támogatással.

A sorafenib cytokin refrakter vagy cytokin kezelésre nem alkalmas betegek részére történt befogadásra. Az immunterápia opció lehet első vonalban, amelyből főként a jó általános állapotú, csak tüdőáttéttel rendelkező, kedvező prognózisú, társbetegség nélküli betegek profitálnak (2).

Első vonalbeli kezelés rossz prognózis esetén

A temsirolimus az egyetlen olyan törzskönyvezett készítmény, amely hatékonyságot mutat rossz prognózisú betegek esetén (1) (1. táblázat).

A temsirolimus (Torisel®, Pfizer) infúziós készítmény, fázis III vizsgálatában szignifikánsan jobb PFS-t és tumorválaszt eredményezett, mint az IFN α -kezelés önmagában, vagy a temsirolimus-IFN α kombináció. Mellékhatásként hyperlipidaemia és a hyperglykaemia, valamint perifériás ödéma és bőrkiütések jelentkeztek leggyakrabban a temsirolimus karon (14). Hazánkban rossz prognózisú betegek részére első vonalban finanszírozott készítmény (4), bár alkalmazása nagy valószínűséggel a parenterális adagolási forma miatt terjedt el rutinszerűen (1. ábra).

Másodvonalbeli kezelés

Az első vonalban alkalmazott kezelés típusa alapján kell meghatározni a másodvonalas terápia fajtáját (1. táblázat).

Cytokin kezelés progressziója után nemzetközi ajánlások alapján választható készítmények a TKI-k közül a sorafenib, a pazopanib és az axitinib, valamint szóba jön a sunitinib is (1). Hazánkban mind a négy készítmény finanszírozott cytokin terápia után (1. ábra) (4).

Másodvonalban a korábbi VEGF-TKI után everolimus vagy axitinib alkalmazható. Klinikai vizsgálatokban a kontrollkarhoz képest mindkét szer hatására kedvezőbb PFS alakult ki (everolimus esetén placebóval, axitinib esetén sorafenibbel szemben), emiatt TKI hatástalansága után ez a két szer az elsődlegesen preferált. A hazai finanszírozás alapján everolimus adható sunitinib vagy pazopanib után egyaránt, de sunitinib kezelésre nem reagáló betegeknél csak everolimus alkalmazható. Axitinib kizárólag sunitinibre reagáló betegek másodvonalas kezelése esetén finanszírozott készítmény (1. ábra). A sorafenib kedvező teljes túlélési eredményt mutatott prospektív vizsgálatban kontrollkarként alkalmazva TKI hatástalansága után (15), emiatt nemzetközi irányelvek szerint opcióként alkalmazható ebben a vonalban, bár az EMEA „Alkalmazási előírás” alapján off label indikációnak minősül (1, 16).

A sorafenib (Nexavar®, Bayer) fázis III vizsgálatában cytokin kezelésre refrakter betegeknél szignifikánsan ked-

vezőbb PFS-t eredményezett placebóhoz képest. A leggyakoribb grade 3 mellékhatások a hasmenés, rash és hand-foot szindróma voltak (17).

Az axitinib (Inlyta®, Pfizer) az egyik legújabb törzskönyvezett orális TKI. Szelektívebben és nagyobb affinitással kötődik a VEGF 1, 2, 3, a PDGFR és c-kit receptorokhoz, mint az eddig ismert TKI-k. Másodvonalbeli hatékonyságát sorafenibbel szemben igazolták, az axitinib szignifikánsan hosszabb PFS-t eredményezett, az OS befolyásolása nélkül. Az axitinib mellett észlelt leggyakoribb mellékhatások a magas vérnyomás, a hasmenés és a fáradékonyság voltak (15).

Az everolimus (Afinitor®, Novartis) mTOR-gátló orális készítmény. Fázis III törzskönyvező vizsgálatában első sorban TKI után, sunitinib, sorafenib, vagy mindkét szer eredménytelensége után szignifikánsan hosszabb PFS-t és betegség stabilizálást eredményezett placebóval szemben. Mellékhatásként stomatitis, fáradékonyság, infekció és pneumonitis fordult elő leggyakrabban, valamint a hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia és hypercholesterinaemia (18). Hazai multicentrikus adatok alapján az everolimus kezelés a mindennapi gyakorlatban is effektív és jól tolerálható. A terápia különösen eredményes jó általános állapotú, nem anémiás betegek esetén (19).

Harmadvonalbeli kezelés

Amennyiben harmadvonalbeli terápiára is van lehetőség, a különböző hatásmechanizmusú szerek egymás utáni alkalmazását javasolják TKI-mTOR sorrendben. 2 TKI után csak az everolimus rendelkezik regisztrált javallattal. TKI és mTOR után alkalmazható sorafenib, bár a harmadvonalbeli kezelések hazai finanszírozási háttere jelenleg nem megoldott (1. táblázat) (1. ábra).

Nem világossejtes veserákok kezelése

Nem világossejtes szövettanú betegek kezelésében főként alcsoport analízisek és kisebb trialek alapján temsirolimust (14), sorafenibet alkalmazhatunk, esetleg sunitinibet és everolimust, de ezek

alkalmazására hazánkban nincs finanszírozott lehetőség (1. táblázat) (20).

Összefoglalás

A veserákok célzott gyógyszeres kezelésének megválasztásakor elsődleges a szövettani altípus ismerete. A törzskönyvezett és hazánkban finanszírozott készítmények a világossejtes szövettani típus esetén állnak rendelkezésre. Az előrehaladott stádiumú daganat kiterjedésének és a rizikó csoportnak az ismeretében kell a terápiás döntést meghozni. Egyes típusok indolens lefolyásúak, ezért a gyógyszeres kezelés válogatott esetekben halasztható, lehetséges a betegek átmeneti obszerválása progresszióig.

Hazánkban első vonalbeli kezelésként a világossejtes szövettanú, jó és közepes prognózisú betegeknél standard készítmény a sunitinib (6). Ugyancsak első vonalban alkalmazható gyógyszer a pazopanib, a sunitinibhez hasonló hatékonysággal, kedvezőbb mellékhatásprofilal (9, 10). Ha a beteg a fenti kezelésekre nem alkalmas, a tumor kiterjedése kicsi, a progresszió mértéke lassú, vagy csak tüdőáttét van jelen, opcionálisan cytokin terápia, hazánkban IFN α adható. Rossz prognózis esetén első vonalban a temsirolimus az egyetlen igazoltan hatékony és finanszírozott készítmény (14).

A másodvonalbeli kezelést az első vonalban alkalmazott terápia alapján kell meghatározni: cytokin hatástalansága vagy intolerancia esetén sorafenibet, axitinibet, pazopanibot, opcionálisan sunitinibet, míg tirozin-kináz-gátló hatástalansága után mTOR-gátló everolimust vagy új generációs VEGFR-TKI axitinibet választhatunk (15, 17, 18), amelyek mindegyike elérhető Magyarországon.

Harmadvonalban, korábban két vonalban alkalmazott TKI-kezelés után everolimus ajánlott, TKI- és mTOR-gátló után pedig sorafenib, bár e terápiás vonalnak jelenleg nincs finanszírozott háttere. Hazánkban a nem világossejtes szövettanú betegek részére nem áll rendelkezésre a célzott terápiák finanszírozása (20). Minden betegcsoport esetén különösen javasolt lehetőség szerinti klinikai vizsgálatban történő kezelés.

IRODALOM

1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al and on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2004; 25: 49–56.
2. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2006; 26: 1795–1810.
3. Varella L, Rini BI: Emerging drugs for renal cell cancer Expert Opinion Emerging Drugs. 2010; 15: 343–353.
4. Világossejtes vesedaganatok finanszírozási protokollja: http://www.oep.hu/data/cms1003095/Vilagossejtes_vesedaganat_20141106.pdf
5. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 289–296.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356: 115–124.
7. Rini BI, Darrel P, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 763–73.
8. Maráz A, Cserháti A, Uhercsák G et al. Sunitinib indukálta "off-target" mellékhatások terápiás jelentősége. *Magyar Onkológia* 2014; 58: 167–172.
9. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1061–1068.
10. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *European Journal of cancer*. 2013; 49: 1287–1296.
11. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369: 722–731.
12. Maráz A, Bodrogi I, Csejtei A, et al. Áttétes vesedaganatos betegek pazopanib terápiájával szerzett első hazai tapasztalatok. *Magyar Onkológia* 2013; 3: 173–176.
13. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial *Lancet*. 2007; 370: 2103–2111.
14. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma *N Engl J Med*. 2007; 356: 2271–2281.
15. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013; 14: 552–562.
16. Sorafenib EMEA alkalmazási előírás: http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renalcell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356: 125–134.
18. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008; 372: 449–56.
19. Maráz A, Bodoky Gy, Dank M et al. Áttétes vesedaganatos betegek everolimus terápiájával szerzett hazai tapasztalatok. *Magyar Onkológia* 2014; 58: 4–9.
20. Nem világossejtes vesedaganatok finanszírozási protokollja: http://www.oep.hu/data/cms989731/0626_nem_vilagossejtes_vesedaganatok_finanszirozasi_protokollja.pdf