

KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Tóth Judit dr.,
Szántó János dr.

DEOEC,
Onkológiai Tanszék,
Debrecen

A központi idegrendszeri daganatok kezelése multidiszciplinális megközelítést igényel: radiológus, idegsebész, patológus, sugárterápiás szakember és a klinikai onkológus összehangolt munkája szükséges a beteg számára legoptimálisabb kezelési út megtalálásához. A központi idegrendszeri daganatok kevés kivételtől eltekintve (mint pl. a medulloblastoma) nem adnak távoli áttétet. Bármennyire igyekeznek azonban a sebész radikális eltávolításra a daganatok egy része a folyamat agresszivitásától függően rövidebb-hosszabb idő után <2 cm-es körzetben kiújul az adjuváns sugár- és kemoterápia ellenére. Elsősorban a lokális kezeléseknak, a sebészi eltávolításnak és a sugárterápiának van prioritása, és csak követő kezelésként vagy kiegészítésként alkalmazunk kemoterápiát. Inoperábilis esetekben, ha a műtét következtében súlyos életminőség-romlás következne be, illetve primer központi idegrendszeri lymphomák kezelésében kaphat főszerepet a kemoterápia.

A felnőttkori rosszindulatú daganatok több mint fele glioma. A következőkben a 35 éves átlagos életkorra jellemző ún. low grade (WHO grade I-II) gliomákat (LGG), és a 35-55 éves korban jellemző ún. high grade (WHO grade III-IV) gliomákat (HGG) ismertetjük részletesen. Néhány mondat erejéig áttekintjük a felnőttkori medulloblastoma és primer központi idegrendszeri lymphomák terápiáját.

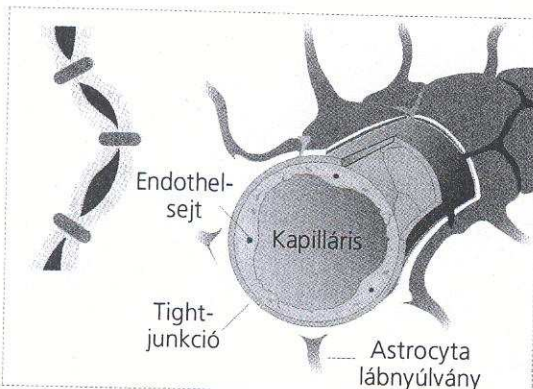
A gyógyszeres kezelés lehetőségei korlátozottak más daganattípusokhoz képest, jóval

kevesebb szer áll rendelkezésünkre, speciális elhelyezkedése miatt a daganatsejteket nehéz elérni, szerény ismerettel rendelkezünk a kemorezisztencia kérdésében, és az elmúlt évekig alig volt olyan bizonyító erejű vizsgálat, amely egyértelmű irányvonalat mutatna. Három fontos kérdés latározza meg a gyógyszeres kezelés nehézségeit, jelenlegi terápiás eredményeinket, és végezetül a fejlődés lehetséges irányait.

- Vér-agy-gát szerepe.
- Kemoszenzitivitás/kemorezisztencia, a biológiai viselkedést meghatározó egyéb tényezők.
- Célterápiás kezelési lehetőségek.

VÉR-AGY-GÁT

A vér-agy-gát biztosítja egyfelől az agysejtek védelmét, homeosztázisát, de másfelől megakadályozza a gyógyszerek bejutását az agyba. Az 1. ábra a kapilláris szerkezetét ábrázolja az agyban.



1. ábra:
Kapilláris
szerkezet
az agyban

A kemoterápiás szerek méretük és víz/lipid-oldékonyságuk alapján szelektálódnak ki. A lipidoldékony, 200 D molekulatömeg alatti szerek könnyen átjuthatnak. Sajnálatos módon kevés kemoterápiás szer tesz eleget a kívánalmaknak.

A vér-agy-gát reverzibilis megnyitására több próbálkozás is történt. Az egyik eljárás során, pl. rövid ideig tartó, gyors infúzióban ozmotikus szert (mannisol) alkalmaztak az agyi ereknél intraarteriálisan, amely kb. 40-60 percre átjárhatóvá tette a barriert. Elsősorban primer agyi lymphomák kezelésében értek el eredményt.

Magas költsége, a betegek számára jelentős kockázata, kétséges hatékonysága miatt a központi idegrendszeri egyéb daganatok kezelésében téves iránynak bizonyult. A koponya egyidejű besugárzása bár korlátozott mértékben, de megkönnyíti a gyógyszerek bejutását.

A kemoterápiás szerek közül csak néhányról sikerült bizonyítani, hogy „tumor-ölő” koncentrációt ér el az agyszövetben. Szerencsétlen konstelláció, hogy ezek zöme azonos hatásmechanizmusú, így a kombinációs kezelésnek néhány kivételtől eltekintve nem sok előnye van. A szerek közül a nitrozó-ureák csoportjába tartozó lomustin (CCNU), carmustin (BCNU), nimustin (ACNU) bizonyította először megfelelő penetrációját a központi idegrendszerbe. A vinca-alkaloidák csoportjának egyik képviselője a vincristin jó kiegészítője a felnőttkori daganatok kemoterápiás protokolljainak. A kiterjedten alkalmazott PCV-protokoll harmadik képviselője a procarbazin (Natulan®).

Az imidazolszármazékok egyik képviselője, a temozolomid (Temodal®) mutat igen jó penetrációt a vér-agy-gáton keresztül, így kiemelkedően hatékony monoterápia formájában is. A methotrexat igen magas koncentrációt képes elérni a liquorban, vízoldékonysága miatt intratecalisan is adható minimális mellékhatások mellett. A lymphomák és medulloblastoma kezelésében bázisszernek tekinthető. Más kemoterapeutikumot is kipróbáltak, de egyértelmű, meggyőző hatékonyságot még kombinációban is sajnos alig néhány bizonyított (irinotecan, carboplatin, cisplatin, teniposid, idarubicin busulphan stb.).

KEMOSZENZITIVITÁS- KEMOREZISZTENCIA – EGYÉB, A BIOLÓGIAI VISELKEDÉST MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK

Mint minden szolid tumor esetében vannak köztudottan kemoszenzitív (pl. oligodendroglioma) és kemorezisztens (pl. ependyoma) daganatok a központi idegrendszeren belül is. Második lépcsőben azonban a várható terápiás válasz szempontjából a daganat grádusa a meghatározó.

A kemoterápiás szerek az intenzíven osztódó sejtekre hatnak, ezért az onkológia nagy paradoxonját itt is láthatjuk: egyidőben több osztódó alakot tartalmazó, biológiailag agresszívebben viselkedő daganatok jobban reagálnak a gyógyszeres kezelésre. Másik oldalról megközelítve a dolgot elmondhatjuk, hogy a kedvezőbb biológiai viselkedésű „low grade” (WHO grade I-II) daganatok jelenlegi ismereteink alapján alig reagálnak kemoterápiára. A gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos legtöbb tapasztalat a „high grade” (WHO grade III-IV) gliomák kezeléséről gyűlt össze.

A szolid tumorok alig 1,5%-a tartozik a központi idegrendszeri daganatok közé. Ezek kb. 50%-a igényel a műtéten kívül kezelést, ezért a terápiával kapcsolatos nemzetközi vizsgálatok meg sem közelítik, pl. a vastagbél, emlődaganatok esetében tapasztalható betegszámot. Az összegyűjtött tanulmányok átfogó elemzéséből lehet csak következtetéseket levonni.

1970 és 1990 közötti közlemények metaanalízise világosan mutatta, hogy a kemoterápia hozzáadása a „high grade gliomák” adjuváns, műtét utáni radioterápiához 15%-ról 20%-ra emelte a 2 éves túlélést. Ez a kemoterápiás protokoll a korábban már említett PCV (procarbazin+CCNU+vincristin) volt.

Az 1990-es években két jelentős új ismeretre tettünk szert:

1. az oligodendrogliomák nagyobb részében kimutatható genetikai eltérés, az 1p19q LOH-malformáció jó biztonságú prognosztikai marker, előre mutatja a kemo/radioterápiára adott választ. A „low grade gliomákat” vizsgálva rossz prognózis esetén 5-7 éves, jobb prognózis eseté-

1. táblázat:
A vizsgálatban
2 éves túlélés tekintetében szignifikáns
előnyt találtak
a sugárterápiát
kemoterápiával
egyidőben kapó
csoportnál
($p < 0,001$; HR: 0,63;
95%CI: 0,52–0,75)

	RADIOTERÁPIA	RADIOTERÁPIA+ TEMOZOLOMID
Átlagos túlélés (hónap)	12,1	14,6
2 éves túlélés	10%	26%

ben akár 10-15 éves átlagos túlélést számolva, nagyon fontos tudnunk a kemoterápia várható előnyeit, hogy felvállalhasuk a hosszú távú mellékhatásait is. A radioterápia mellett adott PCV, BCNU vagy temozolomid kedvező hatásait az EORTC különböző klinikai vizsgálatok révén tanulmányozza. Egyelőre egyértelmű állásfoglalás nincs.

- Fázis II. vizsgálatok során bizonyították a temozolomid jó penetrációját a központi idegrendszerbe, ezzel együtt hatékonyságát a rekuráló glioblastomák és astrocyter daganatok esetében monoterápia formájában is.

Az ezredfordulóra a klinikai onkológia tapasztalatai alapján számos szupportív, támogató kezelést segítségül hívva egyre merészebben, nagyobb dózisban, korábban elkezdve és hosszabb ideig alkalmazunk kemoterápiát a legrövidebb túlélést engedő glioblastoma multiforme esetében.

Az EORTC26981/22981 NCIC CE3 15 ország 85 centrumában folyó közös vizsgálata alapján a műtét utáni sugárterápiát a betegek egy részénél egyidejű „high dose” temozolomid kezeléssel egészítették ki. A betegek infekció elleni védelemben részesültek, miközben a csontvelőt depresszív mellékhatásokat szorosan követték.

A vizsgálatban 2 éves túlélés tekintetében szignifikáns előnyt találtak a sugárterápiát kemoterápiával egy időben kapó csoportnál ($p < 0,001$; HR: 0,63; 95%CI: 0,52–0,75) (1. táblázat).

Még egy tanulságot adott a vizsgálat: a betegek egy része kifejezetten jól tolerálta a kezelést és jelentősen hosszabb túlélés volt ebben a csoportban megfigyelhető. Utólag keresve a különbség okát rájöttek, hogy ezen betegek daganatsejtjeiben génhiba következtében különösen hatékony volt az alkiláló szer, a temozolomid, és nem alakult ki a későbbiekben sem a gyógyszerrel szemben rezisztencia. A gén a metilguanin-metiltranszferáz enzi-

met kódolja, ezért a gént MGMT-génnek nevezzük.

Amennyiben az MGMT-gén nem működött, a daganat kifejezetten érzékenynek bizonyult a kezeléssel szemben, így az intenzíven kezelt csoportban a 2 éves túlélők aránya 46% volt! Ez a számadat bizakodásra ad okot, hiszen a legagresszívebb daganattípus, a glioblastoma esetében válogatott betegcsoportnál a korábban megjósolt 1-1,5 éves túlélést jelentősen sikerülhet kitolni. A mindennapi gyakorlatban törekszünk „betegre szabott” kemoterápiát választani, amelyhez remélhetőleg az MGMT-gén analízise segítséget fog nyújtani. A vizsgálat elemezte az RPA-beosztás (Recursive Partitioning Analysis) prognosztikai csoportosítás szerinti várható előnyöket is: az RPA III. csoportban a kombinált kezelés sokkal nagyobb előnnyel járt (2 éves túlélés 43% vs. 20%), mint az RPA V. csoportban (2 éves túlélés 17% vs. 6%).

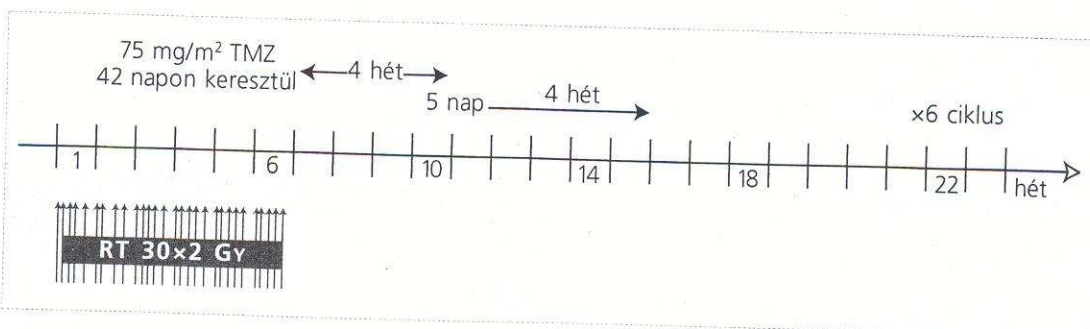
A vizsgálat tanulságait levonva az RPA III. és IV. csoport esetében a 2 éves legjobb túlélést betegeink számára a konkurráló kemo-radioterápiával tudjuk biztosítani, amelyet a 2. ábrán látható séma szerint alkalmazunk.

MEDULLOBLASTOMA

A gyermekkorra jellemző medulloblastoma korlátozott számban, de fiatal felnőttkorban is előfordul. Ritkán távoli áttét (csont, tüdő) is előfordulhat, ezért szisztémás kemoterápia szóba jön a teljes neuroaxis besugárzása után, amely a meninxeken való szóródást jó hatásfokkal kivédi.

PRIMER KÖZPONTI IDEGRENSZERI LYMPHOMÁK

Kezelésük nem műtéti, ezekben az esetekben a sugár és a kemoterápia kap főszerepet. A lymphomák kezelésében használatos protokollok (CHOP, ABVD) komoly mellékhatásokkal jártak, azonban nem hoztak jobb eredményt, mint a methotrexat monoterápia.



2. ábra:
Konkurráló kemo-
radioterápia alkal-
mazási sémája

Nagy dózisban alkalmazva, leukovorin protekció mellett, esetlegesen intratechalis kiegészítéssel, sugárterápiával közel 4 éves túléléseket adhat.

CÉLTERÁPIÁS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

Az emlő, vagy colorectalis daganatok esetében már bizonyított, sőt kezelési lehetőséget is jelent, ha a daganatsejt proliferációjában kóros szerepet játszik a normálséjtek felszínén is megtalálható növekedési faktor receptor (EGFR). Általánosságban elmondható, hogy az agresszívebben növekvő daganatoknál ezen receptorok vagy jóval nagyobb számban vannak a sejtfelszínen, vagy működésük általában génhiba következtében kontrollálatlan. Az anaplasztikus (GIII) daganatoknál vagy a glioblastoma multiforme eseté-

ben (GIV) gyakran kimutatható az EGFR-t kódoló gén hibája, így azok kóros „túlműködése”. Több szolid daganat esetében sikerrel alkalmazható receptor-blokkoló, tirozinkináz-gátló szerek egyelőre csak nemzetközi vizsgálatok keretében hozzáférhetőek (gefitinib, erlotinib, imatinib). Ezek a molekulák átjutnak a vér-agy-gáton és az interim analízis eredményei alapján biztató eredményeket hoznak.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az onkológus minden élethónapért harcol, bízva abban, hogy a hónapról hónapra bővülő terápiás fegyvertárból újabb kezelési lehetőséget tud majd biztosítani, és talán évek múlva a gyógyulás lehetőségét is megadja a tudomány betege számára.

IRODALOM

1. Stupp R, Hegi M, van den Bent MJ. Changing Paradigms. *The Oncologist* 2006; 11: 165–180.
2. Grier J, Batchelor T. Low-grade gliomas in adults. *The Oncologist* 2006; 11: 681–693.
3. Mirrimanoff R, et al. Radiotherapy and temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC26981/22981-NCIC CE3 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 24: 2563–2569.

AZ EURÓPAI ELHÍZÁSTUDOMÁNYI TÁRSASÁG 15. KONGRESSZUSÁNAK (WWW.ECO2007.ORG) SZATELLITA SZIMPÓZIUMA

A BALNEO ÉS HIDROTERÁPIA LEHETŐSÉGEI AZ ELHÍZÁS KEZELÉSÉBEN MEGELŐZÉSTŐL A KOMPLEX KEZELÉSIG

2007. április 26-27. – HOTEL KAROS SPA, Zalakaros

FŐ TÉMÁK

Balneo- és hidroterápiás módszerek az elhízás kezelésében
Vízitorna, aquafitness
Gyermekkori elhízás, hidroterápia
Ivókúra lehetőségeink az elhízás adjuváns terápiájában
Testsúlyvezetés mozgásszervi betegségek és elhízás együttes előfordulása esetén
Gyógyszeres és balneoterápia közös alkalmazásának lehetőségei
Mozgásszervi betegségek kezelése elhízásban
Chondroprotekció
Magyar nyelvű továbbképző szekció

Részvételi díj: 42.000 Ft/fő

Napjegy: 20.000 Ft/fő

Absztrakt beküldési határidő: 2007. március 15.

Bővebb információ: www.asszisztencia.hu, www.elhizastudomany.hu