

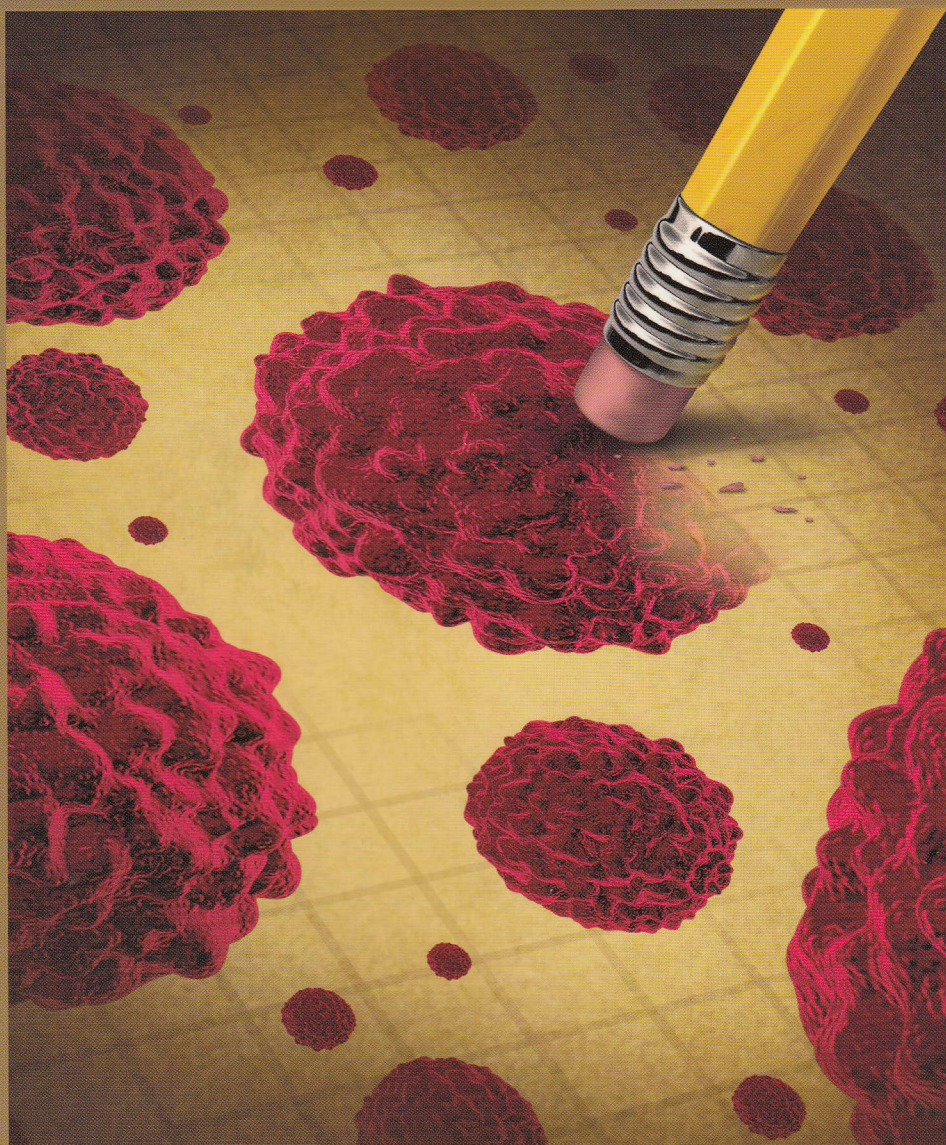
Orvostovábbképző Szemle

www.otszonline.hu

Hazai szakemberek válogatása
gyakorló orvosok számára

2013. DECEMBER KÜLÖNSZÁM

Onkológiai különszám



Előrehaladott emlőrákban hosszú
távú túlélési eredmények
támasztják alá a nagy dózisú
fulvesztrant terápiás előnyét

Orális mukozitisz

Csontáttét tüdőrákban

Az Oncotype DX korai emlőrák
tesztrel elért hazai eredmények
és a teszt társadalombiztosítási
befogadási eljárása

GIOTRIF® (afatinib) – új lehetőség
az EGFR-mutáció-pozitív nem
kissejtes tüdőrák kezelésére

Újabb eredmények a kolorektális
daganatok kezelésében.

A European Cancer Congress
(ECC) 2013-as évi összefoglalója

A pazopanib a metasztatikus
lágyszövet-szarkómák kezelésében
(PALETTE)

Az emlőrák túlélése olyan
betegeknél, akiknek hagyományos
kezelését deutériumdeplációval
egészítették ki

Cikkreferátum

Az emlőrák túlélése olyan betegeknél, akiknek hagyományos kezelését deutériumdeplációval egészítették ki – retrospektív vizsgálat

A szűrőmódszerek és a terápiás lehetőségek terén történt előrelépések ellenére továbbra is nagy a világszerte jelentős egészségi problémát okozó emlőrák morbiditása. A mortalitási és morbiditási adatok 2005 és 2009 között nem mutattak csökkenést az Egyesült Államokban, és Nagy-Britanniában is lényegében változatlan az utóbbi 7-8 éves incidencia. A hosszú távú utánkövetéses vizsgálatok – a daganat stádiumától függően – 30 és 85% között adják meg a relapszus valószínűségét. Az előrehaladott emlőrák medián túlélése (MST, median survival time) a különböző klinikai vizsgálatok szerint 12 és 31 hónap között mozog. A metasztatikus emlőrák terápiájának alapját a célzott biológiai szerek alkotják. A kezelés célja ilyen esetekben az életminőség javítása, a tünetek enyhítése és a progresszió lassítása.

J Cancer Res Ther, 2013. szeptember

A hidrogén két izotópja, a deutérium (D) és prócium (H) fizikokémiai sajátosságai közötti különbségekről széles körű információk állnak rendelkezésre. Több biológiai rendszerben is igazolták a természetben előforduló D lehetséges szerepét, illetve a D-hiány hatását a sejtprolifерációra. Deutériumcsökkentett vízzel (DDW, deuterium-depleted water) készített táptalajokon különféle tumoros sejtvonalak esetében tapasztalták a növekedési ütem szignifikáns lassulását *in vitro*. MDA-MB-231 vagy MCF-7 humán adenokarcinómás, illetve PC-3 humán prosztatarákos sejtek egekbe történt xenotranszplantációját követően a daganat teljes vagy részleges visszafejlődését észlelték, amennyiben a kísérleti állatokat DDW-vel itatták. A DDW apoptózist indukáló hatását *in vitro* és *in vivo* megfi-

gyelések is igazolják. A D-depláció befolyásolja a protoonkogének és tumorsuppresszor gének működését is. A deutériumcsökkentett daganatellenes állatorvosi szer (Vetera-DDW-25 AUV) törzskönyvezett orális formuláját széles körben sikerrel alkalmazzák elsősorban kutya és macskák spon-tán rosszindulatú tumorainak kezelésében. A D-depláció daganatellenes hatását kettős vak, randomizált, 4 hónapos, humán fázis II klinikai vizsgálatban is kimutatták prosztatarákos betegek bevonásával. A 91 prosztatarákos beteg retrospektív elemzésének kiterjesztett utánkövetése azt jelezte, hogy a módszer alkalmas lehet a halálozási arány csökkentésére, mely hatás mögött az áll, hogy a D-depláció lassítja a tumor progresszióját, ami az MST meghosszabbodásával társul. A hagyományos kezelést DDW-vel kiegészítve tüdőrákos

betegeknél hosszabb MST-t értek el, és a DDW-t sikerrel alkalmazták agyi áttéteket adó tüdőrákban is.

Az ismertetett retrospektív vizsgálat célja annak meghatározása volt, hogy a D-depláció miként befolyásolja az emlőrák kimenetelét. Ehhez 232 emlőrákos beteg napi vízbevitelét DDW-vel (105–65 ppm D) biztosították legalább 91 napon keresztül, miközben a hagyományos terápiás sémán semmit nem változtattak. A vizsgálat elsődleges végpontja az MST volt. A történeti kontrollokkal történő összehasonlíthatóság érdekében az alcsoportokat az eredeti betegségstádium szerint alakították ki.

Betegek és módszerek

A DDW kezelést *per os* alkalmazták – nem a hagyományos kezelés helyett, hanem annak kiegészítéseként. A kezelés célja a D-koncentráció csökkentése volt a beteg szervezetében azáltal, hogy a normális vízbevitelt DDW-vel helyettesítették. A kezelést 105 ppm deutériumkoncentrációjú DDW-vel kezdték, a D-koncentrációt lépcsőzetesen előbb 85 ppm-re, majd 65 ppm-re csökkentették 1–3 havonta. A teljes terápiás periódus 6–10 hónapot ölelt fel. A DDW kezelést 2–3 hónapra felfüggesztették, majd újabb 4–6 hónapon át tovább folytatták. Az idő előrehaladtával a terápiás periódusokat rövidítették (ám a terápiás periód-

dusok egyike sem lehetett 3 hónapnál rövidebb), a terápiás szünetek időtartamát pedig 4–6 hónapra növelték.

A vizsgálati protokoll szerint azok a betegek voltak beválaszthatók, akiknek emlőrákját hisztológiai vizsgálattal igazolták, és akik a DDW-t legalább 91 napon át fogyasztották. Összesen 232 beteg felelt meg a beválasztási kritériumoknak. A résztvevők medián életkora 50 évnek adódott. A daganat kórismézése és a DDW kezelés megkezdése között medián értékben 13,2 hónap telt el. A DDW kezelés medián időtartama 14,1 hónap, a kumulatív terápiás időtartam 474 év; a teljes utánkövetés kumulatív időtartama 1346 év, a medián utánkövetési periódus hossza 49,4 hónap (4,1 év) volt. A DDW kezelés megkezdésétől számítva az utánkövetés kumulatív hossza 654 évnek, a medián utánkövetési idő 18,5 hónapnak adódott.

A vizsgálat célja az volt, hogy felmérje a DDW-nek az emlőrák kiemelésére gyakorolt hatását. Ehhez a vizsgálat két pontján a résztvevőket további alcsoportokba osztották. Az első időpontban két alcsoportot alakítottak ki a betegségnek a kórismézéskor fennálló stádiuma alapján: az A1 csoportot (n=74) távoli metasztázisokat adó, előrehaladott vagy lokálisan előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek, az E1 csoportot (n=158) pedig olyan, korai stádiumú emlőrákban szenvedő betegek alkották, akiknél a daganat nem terjedt túl a hónalj nyirokcsomókon. A második besorolási időpont akkor volt, amikor a betegek beléptek a vizsgálatba és megkezdtek a DDW kezelést. Erre az időre a betegek jelentős hányada hagyományos terápiákban részesült, melyek egyes esetekben teljes remissziót eredményeztek, a betegek többségénél

azonban progresszív betegség alakult ki. Ekkor három alcsoportot alakítottak ki a kezelés elindításakor fennálló státus alapján: A2 csoport (n=129) – előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek, E2 csoport (n=55) – korai stádiumú emlőrákban szenvedő betegek és R csoport (n=48) – remisszióban lévő betegek. Mindkét időpontban az első diagnózistól, illetve a DDW kezelés megkezdésétől számítva is meghatározták az MST-t.

Eredmények

Az első diagnózis idején meghatározott stádiumbesorolás alapján a korai stádiumú emlőrákban szenvedő betegek (n=158) medián túlélése (MST) 217 hónap (18,1 év), az előrehaladott betegségben szenvedő betegek medián túlélése 52 hónap (4,3 év) volt. Az MST meghatározása függőben van a betegek azon alcsoportjában, akik a DDW kezelés megkezdésekor remisszióban voltak; a 48 beteg közül mindössze egyetlen beteg halt meg a 221,1 éves kumulatív utánkövetési periódus alatt. Bár az egyszeri DDW kezelés is hatásosnak mutatkozott, kimagaslóan magas, 24,4 éves MST-t abban az 53 fős alcsoportban sikerült elérni, akiknél legalább kétszeri DDW kezelésre került sor.

Megbeszélés

Korábbi klinikai vizsgálatok igazolták, hogy tüdő- és prosztatákban a hagyományos kezelés D-deplációval történő kiegészítése nyomán lassult a betegség progressziója, meghosszabbodott az MST, és előnyös hatás mutatkozott a relapszusok megelőzésében, valamint a nagyfokú sugár-expozíció következtében kialakuló rosszindulatú daganatok kockázatának csökkentésében. A mostani vizsgálatban 232 emlőrákos beteg DDW

kezelésének adataival bővítették a korábbi tapasztalatokat. A jelenlegi vizsgálatban számított teljes túlélés azt jelzi, hogy a DDW kezelés szignifikánsan javította az MST-t a szakirodalomban fellelhető adatokkal összehasonlítva. A teljes kohorszt tekintve az MST a betegség kórismézésétől 148 hónapnak, a DDW kezelés megkezdésétől 89 hónapnak adódott. A korábbi publikációkkal egyetértésben az alcsoportelemzések most is azt mutatták, hogy az MST az emlőrák stádiumával korrelál. A jelen vizsgálat 1346 éves kumulatív utánkövetési ideje lehetővé tette annak értékelését, hogy a D-depláció alkalmas-e a relapszusok prevenciójára. Az adatok arra utalnak, hogy a DDW kezelés további előnyöket rejt az emlőrákos betegek számára, és jelentős szerepe van a progresszió megelőzésében és/vagy lassításában. A DDW kezelés azoknál a betegeknél is alkalmazható volt, akik a sikeres hagyományos terápia hatására remisszióba kerültek. Ebben a 48 fős betegcsoportban 221,1 kumulatív utánkövetési évre jutott egy haláleset, ami igen kiemelkedő adat az emlőrákkal kapcsolatban közzétett szakirodalomban. További utánkövetés szükséges a túlélési periódusok pontos meghatározására ebben a szubpopulációban.

Azon esetek többségében, ahol a betegség nem változott vagy progrediált, a DDW kezelés kis dózisban és/vagy szabálytalan intervallumokban történt. A rendszertelen fogyasztás a terápiás válaszban is változásokat eredményezett: a DDW-fogyasztás megszakítása a betegség progressziójához vezetett, a progresszív vagy stagnáló betegség ugyanakkor részleges vagy teljes remisszióba ment át, amikor a DDW kezelés folytatódott. E tények meggyőzően utalnak

arra, hogy a DDW terápia kudarca az esetek zömében inkább a DDW nem megfelelő dozírozására és/vagy rendszertelen DDW-fogyasztásra, mintsem a DDW kezelés hatástalanságára vezethető vissza.

Az adatok azt tükrözik, hogy az ismételt DDW kezelés igen kedvező hatású emlőrákban, és hozzájárulhat a túlélés javulásához és potenciálisan a daganat kiújulásának megelőzéséhez is. A nyilvánosságra hozott egyéb adatokkal összehasonlítva, a DDW kezelés a hagyományos terápiák kiegészítéseként vagy azok után alkalmazva jelentősen meghosszabbítja az

emlőrákos betegek medián túlélését. A most szerzett tapasztalatok hasznosak a majdani prospektív vizsgálatok megtervezésében, melyek célja az új terápiás módszer klinikai jelentőségének meghatározása.

Összefoglalás

A D-depláció igen hatásos módszer lehet a korai stádiumú vagy előrehaladott stádiumú emlőrák terápiájában, illetve a daganat kiújulásának megelőzésében. A módszer biztonságosan alkalmazható; a preklinikai toxikológiai vizsgálatok, valamint a prospektív és retrospektív klinikai

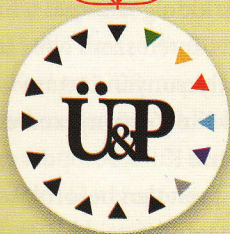
vizsgálatok azt igazolták, hogy széles (25 és 125 ppm közötti) koncentrációtartományban a DDW hosszú távú fogyasztása egyáltalán nem jár mellékhatásokkal. A szerzők következtetése szerint a D-depláció további előnyöket rejt a hagyományos kezeléshez képest, és könnyen integrálható az emlőrák szokványos terápiás sémáiba.

Dr. Simonfalvi Ildikó

Az ismertetés alapjául szolgáló közlemény:

• Krempels K, et al. A retrospective study of survival in breast cancer patients undergoing deuterium depletion in addition to conventional therapies. J Cancer Res Ther. 2013;1:194–200.

AJÁNDÉKOZZON ÜZLET&PSZICHOLÓGIA ELŐFIZETÉST!



Segítünk, hogy értékesebbé tehesse a Karácsonyt!

www.upszi.hu