

## A DAGANATOS BETEGSÉGEK KEMOTERÁPIÁJA\*

ECKHARDT SÁNDOR, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1982. VIII. 2.

A daganatos betegek gyógyításában a sebészi és a sugárkezelés mellett a gyógyszeres kezelésnek van fontos szerepe. A gyógyszeres kezelés lehet daganatellenes kemoterápia, hormonterápia, immunterápia és adjuváns terápia. Jelen referátum csupán a daganatellenes kemoterápia hazai helyzetének elemzésére szorítkozik.

Amerikai adatok szerint 1 000 000 új daganatos beteg közül mintegy 430 000 szorul citosztatikus kezelésre. Ezt a számítást alapul véve, a hazai daganatos morbiditást 35 000-re becsülve, hazánkban 1981-ben kb. 15 000-re tehető azon betegek száma, akiknek gyógyszeres daganatellenes kezelésre kellett szorulniuk. A gyógyszerfogyasztás alapján valószínűsíthető, hogy ennél sokkal kevesebben kaptak citosztatikus kezelést. Ennek oka részben szemléleti hiányosság, részben szervezési és anyagi probléma.

Nézzük mindenekelőtt végig, hogy mely daganatos kórképekben várható a citosztatikus kezeléstől eredmény, továbbá azt is, hogy milyen fokú javulást lehet optimális esetben elérni.

Az eredményes citosztatikus kezelésben részesíthető daganatos betegségeket az alábbi csoportokra oszthatjuk:

1. Daganatos betegségek, amelyekben citosztatikus kezeléssel az esetek 50–90%-ában gyógyulás érhető el (1. táblázat).

2. Daganatos betegségek, amelyekben a citosztatikus kezelés 2–5 éves tünetmentességet eredményez, esetleg néhány gyógyulás mellett (2. táblázat).

3. Daganatos betegségek, amelyekben a citosztatikus kezelés eredménye 1–2 éves remisszió és élettartam meghosszabbodás (3. táblázat).

4. Daganatos betegségek, melyekben a citosztatikus kezelés az esetek 1/3-ában átmeneti remisszióval jár, de a betegek élettartama nem nő meg (4. táblázat).

5. Daganatos betegségek, amelyek az eddig alkalmazott citosztatikumokkal szemben érzéketlenek (5. táblázat).

\* A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya által szervezett „A daganatos betegségek kezelésének és megelőzésének hazai helyzete” című 1982. május 3-i tudományos ülésen elhangzott előadás alapján.

Az 1. táblázatba sorolt kórképek hazánkban rendkívül ritkák és a teljes daganatos morbiditás mintegy 0,05%-át teszik ki. Egyes távoli országokban azonban ez az arány a 3%-ot is elérheti. Így pl. Közép-Afrika több országában a Burkitt lymphoma, Délkelet-Ázsia országaiban a chorionepithelioma endémiás.

A 2. táblázatba több daganatos megbetegedés sorolható. Számuk a hazai daganatos összmorbiditás mintegy 5–6%-át teszi ki.

### 1. táblázat

*Citosztatikus terápiával elért eredmények  
(50–90% gyógyulás)*

Trophoblastos daganatok  
Gyermekkori akut lymphoid leukémia  
Burkitt lymphoma

### 2. táblázat

*Citosztatikus terápiával elért eredmények (3–5 éves tünetmentesség, néhány gyógyulás)*

Kórkép	Remisszió gyakoriság %
Wilms-tumor	90
Here daganatok (kivéve a seminómát)	60–90
Gyermekkori akut nem lymphoid leukémia	80
Idült myeloid leukémia	80
Retinoblastoma	80
Polycythemia vera	80
Hodgkin-kór	75
Non-Hodgkin lymphoma	65
Rhabdomyosarcoma	65
Ewing sarcoma	60
Idült lymphoid leukémia	60

### 3. táblázat

*Citosztatikus terápiával elért eredmények  
(gyakori 1–2 éves remisszió, élettartam  
meghosszabbodás)*

Kórkép	Remisszió gyakoriság %
Emlőrák	70
Myeloma	70
Lágyrész sarcoma	65
Osteogen sarcoma	65
Heveny myeloid leukémia	55
Neuroblastoma	55
Petefészekrák	50
Fej-nyaki rákok	40
Méhtrák	40

## 4. táblázat

*Citosztatikus kezeléssel elérhető eredmények  
(az esetek kb. 1/3-ában remisszió jelentős  
élettartam meghosszabbodás nélkül)*

Kórkép	Remisszió gyakoriság %
Kissejtes tüdőrák	50
Colorectalis rák	30
Hólyagrák	25
Nem kissejtes tüdőrák	25
Gyomorrák	20
Melanoma	20
Prosztatarák	20

## 5. táblázat

*Citosztatikus terápiával nem kielégítő eredménnyel kezelt betegségek*

Veserák  
Agydaganatok  
Hasnyálmirigyrák  
Epehólyagrák  
Májrák  
Nyelőcsőrák  
Pajzsmirigyrák  
Chondrosarcoma

A 3. táblázatban felsorolt betegek száma hazánkban nőknél a daganatos összmorbidityás 45%-át, férfiakon kb. 15%-át teszik ki.

A 4. táblázatban összefoglalt daganatos kórképekben szenvedő betegek száma a daganatos összmorbidityás 15–20% közé tehető.

Az 5. táblázatba a hazai férfi daganatos összmorbidityás 60–65%-a és a női morbiditás 30–35%-a tartozik. E csoportba olyan daganatos betegségek foglalhatók össze, melyeknek citosztatikus kezelése kísérleti stádiumban van.

Ha összefoglaljuk a citosztatikus kezelés sikerének esélyeit, úgy szembe-tűnő, hogy hazánkban a férfiak daganatos megbetegedéseinek kb. 35–40%-ában, nők esetében pedig 65–70%-ban várható eredmény. Ez azt is jelenti, hogy kb. minden második daganatos beteg számára nyújt valamilyen segítséget a daganatkemoterápiás kezelés.

Hogy tud e roppant feladattal a hazai rákellenes küzdelem megbirkózni?

Mindenekelőtt a daganatkemoterápiás kutatás fejlesztésének *feltételeit* kell számba venni. Ezek között az alábbi kiemelt feladatok szerepelnek.

1. Megfelelő állatkísérleti bázis megteremtése; különösen fontos, hogy nemcsak kellő mennyiségű, hanem megfelelő minőségű kísérleti állatállomány álljon rendelkezésre, melynek genetikai háttere ismert és kellően standardizált tartási feltételei is biztosítva vannak.

2. „Emberközelibb” kísérleti modellek bevezetése és kiterjedt használata. E téren különösen emberi daganatok állati hordozóba való átültetése („xenograft” rendszerek), valamint az emberi daganatsejtekkel történő, közvetlen biológiai, biokémiai és biofizikai vizsgálatok feltételeinek biztosítása látszik kiemelt fontosságúnak.

3. Külön hangsúlyt kell adni az emberi farmakokinetikai kutatásoknak főként a metabolitok előállítására terén. Az ehhez szükséges költséges műszeres háttér kellő biztosítása és aktív kutatóhelyekre történő csoportosítása a legfontosabb követelmények egyike.

4. A sejtkinetikai módszerek tanulmányozása a daganatellenes készítmények hatásmechanizmusának megismerése céljából látszik rendkívül szükségesnek. Az így nyert ismeretek klinikai felhasználása vonatkozásában szoros kooperációt kell kiépíteni az elméleti kutatók és a klinikusok között.

5. A preklinikai és klinikai vizsgálatok közt rendszeres, szervezett kutatási kapcsolatot kell létesíteni. A kísérletekben hatékonynak talált vegyület gyógyszerre válásában állandó kölcsönhatásnak kell érvényesülni a daganatkutatók és a kipróbálást végző klinikai farmakológusok között.

6. Fontos kérdés a megfelelő klinikai vizsgálóhelyek létesítése. Az I—II. fázis vizsgálatokat képzett klinikai farmakológusoknak kell végezni. A vizsgálóhelyek felszereltségét és az ilyen képzettségű orvosok anyagi és erkölcsi megbecsülését, sőt etikai védelmét is biztosítani kell.

7. A III. fázis vizsgálatok egységes szempontok szerinti minél hatékonyabb kivitelezésére s e munka összehangolására országos szinten gyógyszerkipróbáló központot kell működtetni. Ennek elhelyezésére az Országos Onkológiai Intézet azért alkalmas, mert ezt a feladatot nemzetközi szinten már a KGST rákkutatási egyezmény keretében évek óta sikeresen ellátja.

8. A program sikeres végrehajtásának előfeltétele a megfelelő számú, e célra kiképzett szakember. Számukra korszerű oktatási program összeállítása elengedhetetlen.

9. Folyamatosan biztosítani kell a szükséges anyagi eszközöket s ezeket súlypontilag azokra a területekre kell irányítani, ahol a felsorolt feladatok végrehajtását a technikai feltételek elégtelensége akadályozza (műszerek, állattartási feltételek stb.).

Mi várható a daganatkemoterápiás kutatás feltételeinek javítása esetén? Milyen *perspektívák* előtt áll a daganatkemoterápiás kutatás?

A prognosztikai kutatások egybehangzó véleménye szerint a rosszindulatú daganatok gyógyszeres kezelésének fejlődése lassú folyamat. Évi 1—1,5%-os javulást alapul véve kb. 20 évre van szükség ahhoz, hogy a mai terápiás eszközeink mellett elérhető optimális terápiás eredményt további 20—30%-kal megjavítsuk. Talán nem utópia, ha azt jósoljuk, hogy 2000-ben a férfiak rosszindulatú daganatainak mintegy 55—70%-a, a nők rosszindulatú daganatainak 90—95%-a lesz gyógyszeresen befolyásolható. Ennek az eredménynek az

eléréséhez nemcsak új, hatékony és kevésbé mérgező vegyületek előállítása szükséges, hanem bizonyos kutatási irányok koncentrált művelése és fejlesztése is. Ezek a kutatások a következők:

1. A meglévő citosztatikus hatású gyógyszerek optimális adagolásának biztosítása.

2. A racionális gyógyszerkombinációk kikísérletezése és precíz klinikai kipróbálása.

3. A daganatkemoterápiás kezelés célszerű kombinálása más daganatgyógyító módszerekkel (sebészet, sugárkezelés), az ún. komplex kezelés továbbfejlesztése keretében.

4. A biokémiai hatásmechanizmus kutatások eredményeinek a klinikai gyakorlatba való átvitele (pl. „csapásterápia”).

5. Hatékony, de toxikus vegyületek nem toxikus analógjainak vagy hatékony metabolitjainak előállítása és azok klinikai kipróbálása.

6. „Chemoprotektív anyagok” előállítása, a hatékony, de toxikus citosztatikumok mellékhatásainak kiküszöbölésére.

7. Szelektív immunstimuláns hatású vegyületek szintézise a citosztatikumok okozta immundepresszív állapotok befolyásolására.

8. „Hordozó” molekulák előállítása, amelyek szelektíve a daganatos „célsejtbe” viszik a daganatgátló vegyületet (monoklonális ellenanyagok, liposomák stb.).

9. Biológiaiilag aktív sejtregulátor vegyületek kutatása (lymphokinek, poietinek, chalonok, interferon stb.).

10. Hybridoma kutatás a daganatsejt génmodifikálása céljából.

11. Kémiai sugárszenzibilizáló vegyületek előállítása a komplex kezelés határfokának emelésére.

12. Kémiai vegyületekkel végzett rákprofilaxis (pl. retinoid sav származékok, antioxidánsok).

A fontosabb kutatási irányok áttekintése után kiderül, hogy az elmúlt évtizedben lelassult a forgalomba kerülő új, hatékony vegyületek szaporodásának üteme. Helyette nagyobb hangsúlyt kapott a meglévő gyógyszerek racionális felhasználása, a toxikus hatások kivédése és a biológiaiilag aktív vegyületek kutatása. E téren olyan új felismerések is várhatók, amelyek ugrásszerűen javíthatnak a daganatkemoterápia perspektíváin. E siker azonban csak a szorosán összehangolt, interdiszciplináris daganatkutatástól várható, amelyben a daganatkutató és a klinikus egyenrangú, egymást becsülő és egymás tudására támaszkodó partner.