

Kullmann Tamás
SZOLID DAGANATOK
GYÓGYSZERES
KEZELÉSE

Petz-protokollok



KULLMANN TAMÁS

SZOLID DAGANATOK GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Petz-protokollok

120  ÉVE

RICHTER GEDEON

A kötet a Richter Gedeon Nyrt.
támogatásával készült

Lektorálták:

DR. SIPŐCZ ISTVÁN *onkológus főorvos*

DR. SZÁSZ ZOLTÁN *pulmonológus főorvos*

BAKODINÉ GÉBER JUDIT *onkológiai szakápoló*

Kiadja a Press Factory Kft.

Felelős kiadó: LAKY ZOLTÁN

Borító: MOLNÁR TAMÁS

Tervezőszerkesztő: RAJHONA TAMÁS

ISBN 978-615-01-0627-4

© Press Factory Kft.

Budapest, 2021

FIGYELMEZTETÉS

A daganatgátló gyógyszerek rendeléséért a kezelőorvos felelős. Döntésének igazodnia kell a nemzetközi irányelvekhez, a hazai finanszírozási protokollhoz, és figyelembe kell vennie a házi onkológiai bizottság javaslatát. A kezelésből származó bármiféle hátrányért vagy szövődményért a jelen gyűjtemény szerzőjét és kiadóját nem terhelheti felelősség.

AZ ERŐFESZÍTÉS ÉS AZ IGÉNYESSÉG SZINTÉZISE

A klinikai onkológia gyakorlata legkevésbé sem hasonlítható a szakácskönyvből történő főzéshez. Kezelési stratégiánk során különböző betegségekhez, különböző betegekhez és különböző helyzetekhez kell igazodnunk – hiszen régóta ismert, hogy nem létezik „a” rák, hanem különböző típusú rákok vannak, és még egy adott szerv rosszindulatú daganata is több tucat vagy több száz különböző betegséget foglalhat magában. Mégis, a modern onkológia dicsőségére válik, hogy a lényeges daganatgátló kezelésekről szóló döntéseket evidenciákra, lehetőség szerint összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményeire tudja alapozni. Kevés orvosi szakterület mondhatja el, hogy ilyen következetes és tudományos módon bizonyította, hogy A kezelés jobb B kezelésnél, vagy esetleg még jobb az A+B kezelést választani.

A kezükben tartott kiadvány jelentősége, hogy összegyűjtötte az aktuális nemzetközi ajánlással rendelkező legfontosabb onkológiai terápiás protokollokat. A magyar onkológusok hálásak lehetnek Kullmann Tamás alapos rendszerező munkájáért. Reméljük, hogy végső soron a betegek javára válik majd.

KARIM FIZAZI professzor,
*az Institut Gustave Roussy
osztályvezető főorvosa,
Paris, Franciaország*

UN EFFORT DE SYNTHÈSE ET DE RIGUEUR

La pratique de l'oncologie médicale correspond à tout sauf à un livre de cuisine. Par essence, notre pratique doit s'adapter à des maladies différentes (nous savons depuis longtemps qu'il n'y a pas « le » cancer mais des cancers, et que même les cancers d'un organe donné correspondent en fait à 10 ou 100 maladies différentes), à des patients différents et à des situations différentes. Il n'empêche : l'une des gloires de la cancérologie moderne a été de baser les décisions thérapeutiques majeures, celles qui portent sur les traitements anti-tumoraux, sur la preuve basée sur l'évidence, à savoir le plus souvent possible, sur les résultats des essais comparatifs. Peu de spécialités médicales peuvent ainsi se targuer d'avoir su démontrer de manière aussi rigoureuse et scientifique que le traitement A est meilleur que le traitement B, ou encore qu'il vaut mieux utiliser A+B.

C'est tout l'intérêt du présent manuscrit que d'avoir résumé justement les principaux protocoles de traitements anti-cancéreux actuellement recommandés. Les cancérologues hongrois peuvent pour cela remercier Kullmann Tamás pour cet effort de synthèse et de rigueur. En espérant qu'au bout du compte, ce sont les patients qui pourront en bénéficier!

Professeur KARIM FIZAZI

*Chef de Service à l'Institut
Gustave Roussy,
Villejuif, France*



BEVEZETŐ

Kedves Orvos és Szakdolgozó Kollégák,
kedves Rezidensek!

Egy daganatos betegség felismerésének kimondása és meghallása is a legnagyobb kihívások közé tartozik. Rög-tön utána felvetődik a kérdés, milyen kezelési lehetőségek érhetők el?

A rosszindulatú daganatok ellátására leggyakrabban három módszer áll rendelkezésünkre: a műtét, a sugárterápia és a gyógyszeres kezelés. A lehetséges legjobb eredményt két vagy három különböző módszer megfelelően megválasztott sorrendben történő, egymás utáni alkalmazásával érhetjük el.

A daganatgátló gyógyszerek a gyógyszerfejlesztés fókuszában vannak. Évente tucatnyi új készítmény válik elérhetővé az orvosok és a betegek számára. Az Európai Unió tagjaként Magyarország is abban a kiváltságos helyzetben van, hogy a világpiacon kerülő, hatásosnak bizonyult gyógyszerekhez kevés késlekedéssel hozzáférhetünk.

Ez a könyv a szolid rosszindulatú daganatok ellátásában rendelkezésünkre álló leghatásosabb gyógyszerek és gyógy-

.....

szer-kombinációk gyűjteménye. Az itt felsorolt szerek és protokollok a megfelelő típusú daganatok kezelésére bizonyítottan hatásosak.

A gyűjteményben nem szerepelnek a csontvelő és a nyirokrendszer rosszindulatú betegségeiben (leukémiák és lymphomák) alkalmazott gyógyszerek, illetve azok az orvoságok, amelyek – bár részét képezik a daganatos betegek ellátásának – nem rendelkeznek daganatgátló képességgel (például fájdalomcsillapítók, antibiotikumok, véralvadásgátló szerek, szteroidok stb.).

Szintén kimaradtak a könyvből a betegek által kiegészítő kezelésként emlegetett és széles körben elterjedt készítmények, amelyek beszerzése nem kötött orvosi felíráshoz, recepthez vagy egyedi kérelemhez, hanem saját kezdeményezésre vásárolhatók meg. Ezeknek a „kiegészítő kezeléseknek” semmilyen bizonyított daganatgátló hatásuk nincs.

Több európai országban használnak és naprakészen tartanak hasonló protokollgyűjteményeket. Magyarországon az utóbbi időben ilyen jellegű kiadvány nem jelent meg.

A gyógyszerfejlesztés történetének szempontjából a kiadás idejét szerencsésnek érzem. A citotoxikus, valamint az érképződés- és növekedésifaktor-gátló gyógyszerek fejlesztése megtorpanni látszik, az immunstimuláns gyógyszerek pedig még csak most keresik helyüket a kezelési stratégiában. Ebben a helyzetben az első csoportról reményeim szerint viszonylag időtálló képet lehet adni. Utóbbiakat azonban szűkebben mutatom be, hiszen nyilvánvalóan sok változás várható még velük kapcsolatban. A nemzetközi törzskönyvvel már rendelkező, de Magyarországon többnyire csak klinikai vizsgálatok keretében elérhető kombinált immunterápiás kezeléseket kihagytam a felsorolásból.

A gyűjtemény legnagyobb részét a terápiás protokollok teszik ki. Ezek jobb megértéséhez azonban az elején hozzáfűzök egy történelmi áttekintést, valamint az egyes gyógyszerek lényegre törő bemutatását.

A gyűjtemény segítséget nyújthat onkológus orvosok számára a gyógyszerek rendeléséhez, a szakdolgozóknak pedig a kezelésekre értőbb kivitelezéséhez.

Kullmann Tamás PhD

belgyógyász és onkológus főorvos



A DAGANATOK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK FEJLŐDÉSE

A rosszindulatú daganatos betegségek végigkísérik az emberiség történelmét. Jelentőségük azonban az utolsó száz évben sokat nőtt, mivel az átlagos élettartam meghosszabbodott, és a daganatok előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladásával növekszik.

A daganatos betegségek gyógyszeres kezelésére korábban legfeljebb nagyon kezdetleges lehetőségek voltak. (Hippokratész, amennyiben daganatos betegséget tudott megállapítani, visszautasította a beteg kezelését.) Az első igazán hatásos gyógyszereket a világháborúk hatására fejlesztették ki. A rendszeres kutatásoknak köszönhetően ma már több száz bizonyítottan hatásos gyógyszer áll rendelkezésünkre a különböző daganatok kezelésére.

Az első világháború gáztámadásainak áldozatainál észlelték, hogy a vörsejtszámuk csökkent. A megfigyelés alapján a harci gázként használt mustárnitrogént kórosan magas fehérvérsejtszámmal járó betegségek, leukémiák és lymphomák kezelésében tesztelték. Sikeres állatkísérletek után a korábban emberek tömeges mérgezésére használt szert gyógyszerként kezdték alkalmazni. A mustárnitrogén nyomán fejlesztették ki az alkiláló szereket, később a hasonló módon ható platinaszármazékokat. Ezek a gyógyszerek

a sejtek örökítőanyagához, a DNS-hez szoros kovalens kötéssel kapcsolódva, a DNS roncsolása révén képesek gátolni a daganatos sejtek burjánzását.

A háborúkkal együtt járó fertőzések mindig is több áldozatot szedtek, mint a közvetlen erőszak. Elfertőződhettek a fegyverek által okozott sebek; kórokozók terjedhettek a nem megfelelő tisztaságú vagy akár szándékosan fertőzött kutakon keresztül; a kórokozókat tetvek, bolhák terjesztették a lövészárkokban összezsúfolt katonák között. A második világháború idején sikerült először a sebesültek elátására alkalmas mennyiségű antibiotikumot előállítani, aminek köszönhetően a korábban végzetes sebfertőzések gyógyíthatóvá váltak. Az elsőként használt penicillin sikerének és korlátainak tapasztalatai további hatóanyagok kutatására ösztönöztek.

A bizonyos baktériumok elpusztítására képes penicillint közönséges penészgombák termelik. A kutatások során természetesen vizsgáltak mindenféle mikroorganizmust, és kinyerték a különböző kórokozók elpusztítására képes kémiai anyagokat. Megoldották az élőlények által kis mennyiségben termelt anyagok dúsítását, és kémiai módosításokkal javították a hatásosságukon. Ilyen módon állítottak elő a penicillinnél szélesebb spektrumú, közönséges baktériumok elleni gyógyszereket. A kor egyik legrettegettebb fertőző betegségét, a tuberkulózist okozó bacillus ellen kifejlesztették a streptomycint, és felfedeztek olyan anyagokat, amelyek nem baktériumok, hanem daganatok ellen bizonyultak hatásosnak. Összefoglaló néven minden mikroorganizmus által termelt,

egy másik sejt elpusztítására képes anyagot antibiotikumnak neveznek. A daganatok kezelésében hatásos antibiotikumok a sejtosztódásban szerepet játszó topoizomeráz enzim gátlása révén fejtik ki hatásukat. Ugyanennek az enzimnek a működését gátolják az antraciklinek, a podofillotoxin és a camptotecinek.

Az Amerikai Rákkutató Intézet (National Cancer Institute) az antibiotikumok példájából kiindulva az 1950–1960-as években szisztematikusan megvizsgálta több tízezer földi és vízi élőlény kivonatait, vajon rendelkeznek-e daganatgátló hatással. A munka során a gombákon kívül mindössze néhány olyan növényt azonosítottak, amelyekből sikerült hatásos kivonatot nyerni. Ezek közé tartozik egy a *Podophyllum* nevű cserje, a *Camptotheca acuminata* fa, a meténg és a tiszafa (1. táblázat).

A *Podophyllum* Észak-Amerikában őshonos, az indiánok állítólag hashajtónak, féregűzőnek és felületes daganatok kezelésére használták. Belőle állították elő az etopozidot (podofillotoxin).

A *Camptotheca* Dél-Kínában őshonos, a kínaiak örömfának nevezik. Belőle állították elő az irinotecant és a topotecant (camptotecinek).

A kertekben növe, talajtakaró, lila virágú meténg (*Vinca major* és *minor*) és az örökzöld tiszafa (*Taxus*) Európában és Magyarországon is őshonos. A meténgből a vinca alkaloidokat, a tiszafából a taxánokat állították elő. Mindkét gyógyszercso-

port a sejtosztódás során a megkettőződött DNS-t szétválasztó orsók bénítása révén fejt ki hatását.

A természetes alapú orvosságok mellett a laboratóriumokban kikísérletezett gyógyszercsoport is rendelkezésünkre áll. Ez utóbbi kategóriába tartozó gyógyszerek közös jellemzője, hogy szerkezetük a DNS alkotóelemeihez, a nukleotidokhoz hasonlít. Így akár a DNS-be ékelődve, akár a DNS felépítését végző enzimek működését gátolva képesek a daganatos sejtek pusztítására.

A daganatos sejteket pusztító gyógyszerekkel végzett kezelést szokás hagyományosan kemoterápiának nevezni. A kemoterápia megjelölést félreérthetősége miatt kerülni fogom, helyette sejtpusztító vagy latin megfelelőjével citosztatikus, citotoxikus gyógyszerekről beszélek.

A citosztatikumok a DNS vagy az osztódási orsó károsítása révén hatnak. Az antibiotikumhoz hasonló természetű szerek, a Camptotheca és a Podophyllum származékai és az antraciklinek a sejtosztódás előkészítő fázisában aktív, a DNS kibontásában szerepet játszó topoizomeráz I. és II. enzimet gátolják. Az alkiláló szerek és a platinaszármazékok magát a DNS-t roncsolják szoros kovalens kötés révén. A nukleotidanalógok kétféleképpen károsítják a daganatsejteket, a DNS és RNS szintézisében részt vevő enzimeket gátolják kompetitív módon, illetve beépülve a DNS-be és RNS-be, a róluk történő információátírást akadályozhatják. A vinca alkaloidok és a taxánok az osztódási orsó blokkolása révén fejtik ki hatásukat.

A prosztatadaganatokról szinte kivétel nélkül, valamint az emlődaganatok nagy részéről is elmondható, hogy hormonális befolyás alatt állnak. Sejteikben női, illetve férfi-hormon-receptorok találhatóak, és nagy mennyiségű nemi hormon jelenlétekor jobban szaporodnak. Hormonmegvonás esetén azonban szaporodásuk visszaszorul. Ezen a tulajdonságukon alapul a hormongátló gyógyszerek daganatgátló hatása prostata- és emlődaganatoknál.

A kutatások a citosztatikus szerek jelentős mellékhatásai és egyéb korlátai miatt, illetve a géntechnika megjelenésének köszönhetően a 2000-es évektől kezdve pontosabban célzott kezelések kifejlesztésére irányultak. Három fő célcsoportot sikerült azonosítani.

Az első csoportba az érújdonképződést gátló gyógyszerek tartoznak. Érképződés nélkül a daganatok tápanyagszűke miatt elsorvadhatnak.

A második csoportba a növekedési faktort gátló gyógyszerek tartoznak. Bizonyos daganatsejtek felszínén a szaporodásukat elősegítő növekedésifaktor-receptorok találhatóak. A daganat visszafejlődhet, ha a receptorok működését vagy az általuk vezérelt sejten belüli folyamatokat gátolják.

A harmadik csoportba az immunstimulánsok tartoznak. Az idáig bemutatott gyógyszerekkel szemben, amelyek kivétel nélkül a daganatok ellen hatnak, az immunstimulánsok a szervezet saját védekezőrendszerét erősítik, ezáltal lehetővé téve, hogy jobban védekezzen a daganatok növekedése ellen.

	Topoizomerázgátlók	Alkiláló szerek és platinák	Nukleotidanalógok	Mikrotubulus-gátlók
1925	(Penicillin)			
1930				
1935				
1940		Mustárnitrogén		
1945	(Sztreptomycin)		Metotrexát	
1950				
1955	Sztreptozotocin	Ciklofoszfamid	5-Fluorouracil	Vinblasztin
1960				Vinkrisztin
1965	Etopozid	Ciszplatin		
1970	Doxorubicin	Carboplatin		Paclitaxel
1975	Epirubicin	Oxaliplatin		Vinorelbin
1980	Irinotecan		Gemcitabin	
1985				Docetaxel
1990			Capecitabin	
1995				
2000			Pemetrexed	Cabazitaxel
2005				Eribulin

1. táblázat A citosztatikus daganatgátló szerek fejlesztésének története hatástani csoportok szerint

DAGANATGÁTLÓ GYÓGYSZEREK



DAGANATGÁTLÓ GYÓGYSZEREK

A daganatgátló gyógyszerek ismertetését megkönnyíti, ha hatásmódjuk szerint csoportosítjuk őket. Öt fő csoportot különböztethetünk meg: citosztatikus gyógyszerek, hormongátló gyógyszerek, érzékszódést gátló gyógyszerek, növekedési faktort gátló gyógyszerek és immunserkentő gyógyszerek (2. táblázat).

Ebben a könyvben a kétértelműség és félreérthetőség elkerülése céljából mellőzök néhány széles körben elterjedt kifejezést.

A „kemoterápia” hagyományosan az infúzióban adott citosztatikus vagyis sejtosztódást gátló gyógyszereket jelöli. Valójában azonban szinte minden gyógyszer kémiai terápiának számítható, nem csak a daganatgátló gyógyszerek. A citosztatikus gyógyszerek között pedig vannak már tabletta készítmények is. Végül a kezelési protokollok nagy része citosztatikus és más hatásmechanizmusú gyógyszerek együttes adását tartalmazza, így a „kemo” megnevezés vonatkozhat a teljes kezelésre vagy annak egy részére, ezért meglehetősen megtévesztő.

A „hormonterápia” hagyományosan injekcióban vagy tabletta formájában adott hormont vagy hormonreceptor-gátló szert jelent. Az újabban kifejlesztett, hormonszintézist, illetve jelátviteli

utat gátlók is hormonális manipuláció révén hatnak, de nem hormonok, és nem kötődnek a hormonreceptorokhoz sem.

A célzott kezelések a daganatos sejtek sajátos, hibásan működő receptorához vagy enziméhez kapcsolódva a modernség és viszonylagos mellékhatás-mentesség képzetét adják a hagyományos kemoterápiával szemben, ami daganatos és nem daganatos sejteket egyaránt tönkretesz. A valóságban azonban minden gyógyszer valamilyen célponton hat, a citosztatikus szerek között is van, amelyek egy enzimet gátló; a hormongátló szereknek is egy-egy fő támadáspontja van; az immunstimulánsok pedig egy még újabb fejlesztés révén váltak elérhetővé, ezeket mégis ritkábban szokták a „célzott kezelések” közé sorolni.

A biológiai kezelés a biokémiai és géntechnológiai módszerekkel előállított, többnyire fehérjetermészetű gyógyszerek összefoglaló neve, és szintén technikai fejlettséget sugall. Ide tartoznak az érzékszódást és a növekedési faktor receptorait gátló szerek, valamint az immunserkentők. Ugyanakkor a citosztatikus gyógyszerek között is előfordulnak olyanok, amelyek például egy növényi vagy állati kivonat származékai, a hormongátlók némelyike pedig egyenesen emberi hormonok analógja.

A gyűjteményben igyekszem a gyógyszereket hatástani csoportok szerint tárgyalni, marketinges felhangoktól mentesen.

CITOTOXIKUS SZEREK

Alkiláló szerek

Platinaszármazékok

Antimetabolitok

Topoizomeráz enzimgátlók

Taxánok

Vincaalkaloidok

Egyéb citotoxikus szerek

HORMONGÁTLÓ SZEREK

LHRH-agonisták és -antagonisták

Antiandrogének

Parciális androgénreceptor-gátlók

Komplett androgénreceptor-gátlók

17 α -hidroxiláz-gátlók

Antiösztrogének

Ösztrogénreceptor-gátlók

Aromatázgátlók

A hormonális jelátviteli út gátlószerei

ÉRKÉPZŐDÉST GÁTLÓ SZEREK

NÖVEKEDÉSIFAKTOR-GÁTLÓ SZEREK

HER1-gátlók

HER2-gátlók

BCR-ABL-gátlók

BRAF-gátlók

MEK-gátlók

ALK-gátlók

EGYÉB ENZIMGÁTLÓ SZEREK

IMMUNSTIMULÁNSOK

Checkpoint inhibitorok

2. táblázat *Daganatgátló gyógyszerek csoportosítása hatásmechanizmus szerint*

3.1. Citosztatikumok

A sejtpusztító szerek hatásukat vagy a DNS, vagy a sejtosztódáskor létrejövő mitotikus orsó károsítása révén érik el.

3.1.1. Alkiláló szerek

Hatásmód: A nukleotidokhoz kovalensen kötődve roncsolják a daganat sejtmagjainak örökítőanyagát.

CIKLOFOSZFAMID

Javallatok: Elsősorban az emlőrák adjuváns kezelése antiraciklinnel kombinálva, illetve szóba jön a petefészek-daganat kezeléseként, monoterápiában. Ezenkívül autoimmun betegségekben immunszuppresszorként, illetve csontvelő-transzplantáció kondicionáló kezeléseként alkalmazzák.

Dózis: 1000–3000 mg/ciklus.

Alkalmazás: A haemorrhagiás cystitis kivédésére 600 mg/m² feletti dózis alkalmazásakor uromitexant is kell adni. Malignus onkológiai indikációban nagy dózisu ciklofoszfamid adására ritkán kerül sor.

Mellékhatások: Myelotoxicus, emetogen és alopeciát okozó hatása is különösen erős. Sajátos mellékhatása a haemorrhagiás cystitis.

IFOSZFAMID

Javallatok: Emlődaganat (agyi metasztázisok esetén), csírasejtes daganatok és szarkómák.

Dózis: 5–10 g/m² 1–5 nap alatt

Alkalmazás: A haemorrhagiás cystitis kivédésére egyenlő dózisban uromitexant is kell adni. Az uromitexan adásának többféle módja terjedt el, perfusoros alkalmazás, illetve 3 részre osztott bólus az ifosfamid beadásának kezdetén, majd 4 és 8 óra múlva.

Mellékhatások: Myelotoxicus, emetogen és alopeciát okozó hatása is különösen erős. Sajátos mellékhatása a haemorrhagiás cystitis, valamint az encephalitis. Az agyvelőgyulladás somnolentia, konfúzió képében jelentkezik.

Egyéb alkiláló szerek:

Dacarbazin, fotemustin, mitomycin C, streptozotocin, temozolomid, thiotepa, trabectedin, valamint a hematológiában alkalmazott busulphan, chlorambucil, melphalan, procarbazin.

3.1.2. Platinaszármazékok

Hatásmód: A nucleoitidokhoz kovalensen kötődve roncsolják a daganat sejtmagjainak örökítőanyagát.

CISZPLATIN

Javallatok: Az egyik legszélesebb körben alkalmazott citotoxikus szer. Hatásos fej-nyaki, tüdő-, nyelőcső-, hólyag-, méhnyak- és csírasejtes daganatok kezelésében.

Dózis: 70–100 mg/m² háromhetente

Alkalmazás: Teljes dózisban csak 60 ml/min clearance érték esetén adható. 50–60 ml/min clearance érték között 50 mg/m² adagban adható. 50 ml/min clearance érték alatt carboplatinval helyettesítendő. Az erős vesekárosító hatás miatt a ciszplatinnal adása előtt és után még megfelelő vese-funkció esetén is hyperhydrálást kell alkalmazni. A hyperhydrálás adagja összesen nem lehet kevesebb 3000 ml NaCl-nál a kemoterápia adásának napján.

Mellékhatások: Az egyik legerősebb hányingerkeltő citotoxikus szer. Indokolt a kombinált antiemetikus védelem szteroid, metoclopramid, szerotonin antagonistá és szükség esetén substance P antagonistá együttes alkalmazásával. A nephrotoxicitás megfelelő hyperhydrálással megelőzhető. Kerülni kell más nephrotoxicus szer (pl: NSAID, kontrasztanyag) egyidejű alkalmazását. Irreverzibilis mellékhatások lehetnek az ototoxicitás és a perifériás szenzoros polyneuropathia.

CARBOPLATIN

Javallatok: A ciszplatinnal nagyjából megegyező hatásspektruma van. Beszűkült vesefunkció esetén a ciszplatint helyettesítheti fej-nyaki, tüdő- és hólyagdaganatok kezelésében. A ciszplatinnál hatásosabb petefészek-, méhnyak- és méhtestdaganatok kezelésében. Tripla negatív emlődaganatok nagy részében szintén hatásos.

Dózis: Nem testfelületre, hanem dóziseloszlásra számítandó a Calvert formula alapján: $(\text{GFR}+25) \times \text{AUC}$. Az általános AUC érték 5, gyenge általános állapot esetén 4, háromhetente. Csírasejtes daganatok kezelésében az AUC érték 7 is lehet.

Alkalmazás: Hyperhydrálás a ciszplatinnal ellentétben nem szükséges.

Mellékhatások: Hányingerkeltő hatása a ciszplatinnál lényegesen enyhébb. Vesekárosító hatása nincs. Viszont erősen myelotoxicus. Súlyos thrombopenia akár a kezelés folytatását is korlátozhatja. Transfusio adása is gyakran szükségessé válhat.

OXALIPLATIN

Javallatok: Hatásspektruma jelentősen eltér a másik két platinaszármazéktól. Leggyakrabban vastagbél-daganatok kezelésében alkalmazzák, ám a gyomor-bél traktus bármely szakaszát érintő daganatokra és hasnyálmirigy- illetve epeúti daganatokra, ezen kívül emlő- és petefészek-daganatokra is hatásos.

Dózis: 85 mg/m² kéthetente vagy 130 mg/m² háromhetente

Alkalmazás: Oldószere kivételesen 5% Glucose

Mellékhatások: Viszonylag gyakori az allergiás reakció. A perifériás neurotoxicitás acut formája jellemző az infúzió adását követően, ami hidegre fokozódik, néhány nap alatt szűnik, de a kezelés előrehaladásával egyre hosszabb ideig tart, egyre súlyosabb és végül krónikussá válhat. A szer időben történő leállításával a beteg életminősége megőrizhető.

3.1.3. Antimetabolitok

Hatásmód: Az antimetabolitok kétféleképpen képesek kifejteni citotoxikus hatásukat: a DNS és RNS szintézisében részt vevő enzimeket gátolják kompetitív módon, illetve beépülve a DNS-be és RNS-be, azok működését károsítják.

5-FLUORO-URACIL

Javallatok: A gastrointestinalis traktus daganatai, beleértve a fejtáji daganatokat is, illetve az emlő daganatai.

Dózis: 1000 mg/m² 20 órás infúzióban, 2–5 egymást követő napon, két- vagy háromhetes ciklusokban.

Alkalmazás: Kalcium-folináttal (leucovorinnal) együtt kell adni, mert az potenciózza a hatását a timidilat szintetase enzim gátlásában.

Mellékhatások: Gastrointestinalis mellékhatásai közül a mucositis és a hasmenés dominál. Sajátos mellékhatása a fényérzékenyítés, ami a beadáskor használt vénák pigmentálódásában is megmutatkozik. Ritkán, az első infúzió alkalmával anginában és ritmuszavarban megnyilvánuló cardiotoxicitás előfordulhat. Erre a mellékhatásra érzékeny személyeknél a következő infúziók adásakor ugyanúgy jelentkeznének a tünetek, ezért a gyógyszert náluk kerülni kell. Veszélyes, akár halálos kimenetelű lehet az 5-FU adása dihydropirimidil-dehydrogenase hiányos személyeknek.

CAPECITABINE

Javallatok: A gastrointestinalis traktus illetve az emlő daganatai.

Dózis: 2x1250 mg/m² 14 napon át, majd egy hét szünet.

Alkalmazás: A capecitabin a szervezetben 5-fluoro-uracillá alakul, majd hozzá hasonlóan metabolizálódik. Kalcium-folinát adása mégsem szükséges, mert a daganatokban az egészséges sejtekhez képest a desoxy-fluorouridine—fluoro-uracil átalakítást végző enzim sokkal magasabb koncentrációban van jelen.

Mellékhatások: Az 5-FU mellékhatásaival megegyezik. Ezen kívül kéz-láb szindrómát (palmo-plantaris erythro-dysaesthesiát) okozhat. A hasmenés különösen súlyos lehet, főleg, ha a beteg otthonában a gyógyszer szedését folytatja.

GEMCITABIN

Javallatok: Nem-kissejtes tüdőrák, hólyag daganat, hasnyálmirigy-daganat, emlődaganat.

Dózis: biterápiában 1000–1250 mg/m², háromhetes ciklus 1. és 8. napján. Monoterápiában 1000 mg/m², négyhetes ciklus 1., 8. és 15. napján.

Alkalmazás: Gyors (30 perces) infúzióban adandó. Különösen radiosensitizáló, ezért az alkalmazását követő egy hónapon belül a terápiás sugárkezelés nem javasolt.

Mellékhatások: Az általános citotoxikus reakcióktól eltérő mellékhatások nem várhatóak.

METOTREXÁT

Javallatok: Osteosarcoma (magas dózis) és meningitis carcinomatosa (intrathecalis alkalmazás)

Dózis: magas dózis: 8–12 g/m², intrathecalis alkalmazás: 12,5 mg.

Alkalmazás: A magas dózisú metotrexátkezelés csak különösen specializált és gyakorlott osztályon végezhető. Együttes hyperhydrálás, alkalinizálás és rendszeres kalcium-folint adagolás szükséges.

Mellékhatások: Mucositis. Kis dózisban, elhúzódó metotrexát adása esetén hepatotoxicitás.

PEMETREXED

Javallatok: Bronchialis adenocarcinoma és mesothelioma.

Dózis: 500 mg/m².

Alkalmazás: A pemetrexed kezelést egy héttel megelőzően és a kezelés teljes időtartama alatt 9 hetente 1000 µg B₁₂ vitamin im. injekciót és naponta 0.4 mg folsavat kell adni a toxicitás kivédésére.

Mellékhatások: Amennyiben a B₁₂ és folsav prevenció előírás szerint történik, a pemetrexed egy kivételesen kevés mellékhatással járó citosztatikum.

3.1.4. Topoizomeráz enzimet gátlók

Hatásmód: A DNS szál kibontásában szerepet játszó topoizomeráz I és II. enzim gátlása révén blokkolják a sejtosztódást.

ANTRACIKLINEK

Javallatok: Adriamycin (doxorubicin) – emlő- és hólyag daganatok, lágyrész és csont sarcomák; liposomális doxorubicin – emlő- illetve petefészek-daganatok; epirubicin – emlődaganatok.

Dózis: Adriamycin – 50–75 mg/m², liposzómás doxorubicin 50–75 mg/m², epirubicin – 75–100 mg/m²

Alkalmazás: Az összes kemoterápiás szer közül a legsúlyosabb extravasációs szövődeményeket okozhatják. Perifériás alkalmazás esetén különleges óvatosságot igényelnek vagy centrális vénás alkalmazást.

Mellékhatások: Legsajátosabb mellékhatásuk a cardiotoxicitás, ezen belül is a késleltetett krónikus szívelégtelenség. A kumulatív dózis függvényében a szívelégtelenség kockázata exponenciálisan növekszik, küszöbérték nélkül. Az általánosan elfogadott maximális kumulatív dózissnál, az adriamycinnél 450 mg/m², az epirubicinnál 900 mg/m², a szövődemény kockázata 1% alatt van. Ritkábban más cardialis toxicitás is előfordulhat: korai szívelégtelenség, ritmuszavar, ingerületvezetési zavar stb.

ETOPOSID

Javallatok: Kissejtes tüdőrák; nem metastaticus, de inoperábilis nem-kissejtes tüdőrák kemo-radioterápiája; csírasejtes daganatok.

Dózis: 100 mg/m², 3–5 napon át.

Alkalmazás: Nincs különös alkalmazási előírás.

Mellékhatások: Erősen myelotoxicus. A csontvelő károsító, emetogen és alopeciát okozó hatásán kívül jellemző rá a mucositis. Magas kumulatív dózis esetén másodlagos acut leukémiát okozhat.

IRINOTECAN

Javallatok: Vastagbél és hasnyálmirigy-daganatok.

Dózis: 180 mg/m², kéthetente

Alkalmazás: Együttes alkalmazás esetén a biológiai szerek után, a kalcium-folinát és az 5-FU előtt adandó.

Mellékhatások: Több napig tartó erős hasmenést okozhat. Magas dózisú loperamid adással a hasmenés általában uralható.

TOPOTECAN

Javallatok: Petefészek-daganatok, kissejtes tüdőrák másodvonalas kezelése.

Dózis: 1,5 mg/m², 5 napon át.

Alkalmazás: Rövid intravénás infúzióban.

Mellékhatások: Erősen myelotoxicus.

Egyéb topoizomerázgátlók:

Daunorubicin, idarubicin, actinomycin D, mitoxantron

3.1.5. Taxánok

Hatásmód: A mitotikus orsó irreverzibilis blokkolása révén gátolják a daganatos sejtek osztódását.

DOCETAXEL

Javallatok: Hatásos emlő-, prosztatata-, fej-nyaki, nem-kissejtes tüdő- és gyomordaganatok kezelésében.

Dózis: 75 mg/m² háromhetente

Alkalmazás: Elsősorban a prosztatadaganatok kezelésénél a docetaxel adása mellé előírják folyamatos kisdózisú szteroid szedését. Ez az előírás azonban történelmi eredetű és tapasztalatunk szerint szükségtelen.

Mellékhatások: Jellemző a bőr- és bőrfüggelék károsítás, erythemás foltok, köröm elszíneződés és berepedezés formájában. Szívelégtelen betegeknél előfordul a tünetek mérsékelt és reverzibilis rosszabbodása a kezelés ideje alatt. Okozhat perifériás polyneuropathiát.

PACLITAXEL

Javallatok: Hatásos emlő-, petefészek-, méhnyak-, méh-test-, nem-kissejtes tüdődaganatok és éreredetű sarcomák kezelésében.

Dózis: 175–225 mg/m² háromhetente vagy 80 mg/m² hetente, lassú infúzióban.

Alkalmazás: A paclitaxelre érzékeny betegeknél magas dózisú szteroid premedicációra van szükség.

Mellékhatások: Gyakran előfordul súlyos allergiás reakció. Kialakulása esetén a szteroid adását ismételni kell. Okozhat perifériás polyneuropathiát, ami súlyos esetben a kezelés felfüggesztését is indokolhatja.

CABAZITAXEL

Javallatok: Kizárólag prosztatadaganatok kezelésében alkalmazzák.

Dózis: 20–25 mg/m² háromhetente

Alkalmazás: A 20 mg/m² dózis nem kevésbé hatásos, mint az eredeti 25 mg/m², viszont kevesebb mellékhatással jár. Tekintettel arra, hogy a gyógyszert egyetlen 60 mg/ampulla kiszerelésben forgalmazzák, aminek ára jelentős, célszerű a testfelülettől függően két vagy három beteg között elosztani egy vagy két ampullát.

Mellékhatások: Aránylag erős myelotoxicus hatása van.

3.1.6. Vinca alkaloidok

Hatásmód: A mitotikus orsó létrejöttének blokkolása révén gátolják a daganatos sejtek osztódását.

VINBLASTIN

Javallatok: Az elsősorban hematológiai javallatokon kívül a hólyag- és a csírasejtes daganatok kezelésében hatásos.

Dózis: Változó lehet, átlagosan 6 mg/m² hetente.

Alkalmazás: Rövid iv. infúzióban.

Mellékhatások: Myelotoxicitás, extravasatio.

VINCRISTIN

Javallatok: Az elsősorban hematológiai javallatokon kívül a csont sarcomák kezelésében hatásos.

Dózis: Változó lehet, átlagosan 1.5 mg/m² hetente

Alkalmazás: Rövid iv. infúzióban.

Mellékhatások: Perifériás polyneuropathia, extravasatio.

VINORELBIN

Javallatok: Emlő- és nem-kissejtes tüdő daganatok.

Dózis: 25–30 mg/m² iv. vagy 60–80 mg/m² po.

Alkalmazás: Kombinációs kezelésben 21 napos ciklus 1. és 8. napján adják. A per os kezelésben a magasabb dózisa 3 mellékhatásmentes ciklus után lehet áttérni.

Mellékhatások: Myelotoxicitás, extravasatio.

ERIBULIN

Javallatok: Emlődaganatok többedvonalas palliatív kezelése.

Dózis: 1,4 mg/m² iv.

Alkalmazás: 21 napos ciklus 1. és 8. napján.

Mellékhatások: Myelotoxicitás.

3.1.7. Egyéb citosztatikus szerek

Több gyógyszercsoporton kívüli citotoxikus szer ismert. Ezek közül a szolid daganatok kezelésében a bleomycin játszik szerepet. Feltételezések szerint szabadgyök-képződés révén roncsolja a daganatos sejtek örökítőanyagát.

BLEOMYCIN

Javallatok: Csírasejtes daganatok, lymphoepithelialis epipharynx daganatok.

Dózis: 30 mg hetente

Alkalmazás: Gyors iv. infúzióban vagy im. injekcióban adható. Maximális összdózis 360 mg (megfelel 4 ciklus kezelésnek a BEP protokollban).

Mellékhatások: Sajátos tüdőkárosító mellékhatása valószínűleg a szabadgyök-képző hatásmódjával függ össze. Interstitialis pneumonitist okoz, amely akár hosszú távon fibrózissá alakulva, akár magas koncentrációjú oxigénterápia egyidejű alkalmazása esetén rövid távon fatális légzési elégtelenséghez vezethet. A kezelés előtt/után a légzésfunkció ellenőrzése indokolt, bár ennek ütemezésére nincs konszenzus.

3.2. HORMONGÁTLÓ SZEREK

Kizárólag hormonérzékeny daganatok kezelésére alkalmasak. A prosztatadaganatok szinte kivétel nélkül és az emlődaganatok többsége erősen, ezen kívül a petefészek-daganatok nagy része gyengén hormonérzékeny. A gyógyszerek a hypothalamus-hypophysis-gonad-célszerv negatív visszacsatolású szabályozásába különböző helyeken képesek beavatkozni.

3.2.1. LHRH-agonisták és -antagonisták

Hatásmód: Érdekes kérdést vet fel, hogy a hypothalamus serkentő hormonjának túladagolása lényegében ugyanolyan hatást eredményez a célszerven, mint a hormon blokkolása. A magyarázat abban rejlik, hogy élettani körülmények között az LHRH szekréció mérsékelt és oszcilláló. A hypophysis FSH és LH szekréció ezekre a finom koncentráció-változásokra érzékeny. Az oszcilláció kiiktatása, akár túl-, akár aluldozírozással történik, megszünteti a hypophysis gonadotropin kiválasztását.

3.2.1.1. LHRH agonista

Javallatok: Lokálisan előrehaladt vagy áttétes prosztata-daganatos betegek gyógyszeres kasztrálása, emlődaganatos betegek hormongátló kezelése.

Dózis: goserelin – 3,6 mg/10,8 mg,
leuprorelin – 7,5 mg/22,5 mg,
triptorelin – 3,75 mg/11,25 mg (1/illetve 3 havi adag)

Alkalmazás: Subcutan injekció havonta, 3 havonta vagy 6 havonta. Amennyiben a férfiaknál a kezelés megtörténte kérdéses, a tesztoszteron szint monitorozása alkalmas az ellenőrzésre. Az LHRH analógok adásának első hónapjában a hirtelen tesztoszteron kiáramlás lehetőségének kivédésére antiandrogen adása szükséges, amit az első hónap után nem érdemes folytatni.

Mellékhatások: Valamilyen erősségű climaxos tünetek elkerülhetetlen velejárói az LHRH gátlásnak. Ezen kívül az LHRH analógok szívritmuszavart okozhatnak.

3.2.1.2. LHRH antagonisták

Javallatok: Lokálisan előrehaladt vagy áttétes prosztatadaganatok gyógyszeres kasztrálása.

Dózis: degarelix – első adag 120 mg, további adagok 80 mg

Alkalmazás: Subcutan injekció havonta. Antiandrogen együttes adása nem szükséges.

Mellékhatások: Valamilyen erősségű climaxos tünetek elkerülhetetlen velejárói az LHRH gátlásnak. Cardiovascularis mellékhatása nincs.

3.2.2. Antiandrogének

Hatásmód: A tesztoszteron jelátviteli útját gátolják különböző szinteken.

3.2.2.1. Parciális androgénreceptor-gátlók

Hatásmód: A tesztoszteron kompetitív antagonistái a célszerv intracellularis receptorain.

Javallatok:

- 1) LHRH analóg kezelés első hónapjában a korai tesztoszteron kiáramlás ellensúlyozása.
- 2) Androgénreceptor-pozitív emlődaganatok kezelése.

Dózis: bicalutamid – 50 mg,
flutamid – 3x250 mg,
nilutamid – 150 mg

Alkalmazás: Prostatadaganatban az LHRH analóg kezelés első hónapjában a hirtelen tesztoszteronkiáramlás lehetőségének kivédésére adandók. Hosszú távú alkalmazásuknak nincs bizonyított klinikai előnye.

Mellékhatások: Májenzimeltéréseket okozhatnak.

3.2.2.2. Komplet androgénreceptor-gátlók

Hatásmód: A fent említett három antiandrogénnél erősebben gátolják a tesztoszteron hatását, ezért indikációs körük is eltérő.

Javallatok: A gyógyszerek keresik a pontos helyüket a prosztata daganat kezelésében. Egyértelmű indikáció a kasztráció rezisztens áttétes daganat, akár kapott a beteg korábban kemoterápiát, akár nem. Ezen kívül kasztráció rezisztens nem metasztatikus betegségben alkalmazhatók.

Dózis: apalutamid – 240 mg,
darolutamid – 2x600 mg,
enzalutamid – 160 mg

Alkalmazás: Reggel egyszerre kell bevenni a teljes napi adagot.

Mellékhatások: Nagyon kedvező toleranciájú gyógyszerek.

3.2.2.3. 17 α -hidroxiláz-gátlók

Hatásmód: A tesztoszteronszintézist blokkolják nemcsak a herékben, hanem a mellékvesékben is. Nem kívánt hatásként a többi mellékvesekéreg-hormon szintézisét is gátolják.

Javallatok: A gyógyszer keresi a pontos helyét a prosztata-daganat kezelésében. Egyértelmű indikáció a kasztráció rezisztens áttétes daganat, akár kapott a beteg korábban kemoterápiát, akár nem.

Dózis: abirateron – 1000 mg

Alkalmazás: Reggel egyszerre kell bevenni a teljes napi adagot.

Mellékhatások: Szteroid substitúciót kell végezni. Ezen kívül nagyon kedvező toleranciájú gyógyszer.

3.2.3. Antiösztrogének

Hatásmód: Az ösztrogén jelátviteli útját gátolják különböző szinteken.

3.2.3.1. Ösztrogénreceptor-gátlók

Hatásmód: Az ösztrogén kompetitív antagonistái a célszerv intracellularis receptorain. Ide tartozik a tamoxifen és a fulvestrant.

Javallatok:

Tamoxifen – Hormonérzékeny emlődaganatok adjuváns és palliatív kezelése.

Fulvestrant – Lokálisan előrehaladt vagy áttétes hormonérzékeny emlődaganatok palliatív kezelése.

Dózis és alkalmazás:

Tamoxifen – 20 mg per os.

Fulvestrant – Kéthetente 500 mg telítő adag után havonta 500 mg im. injekció

Mellékhatások: Fokozzák a thrombosis kockázatát.

3.2.3.2. Aromatázgátlók

Hatásmód: Az ösztrogénszintézist gátolják szelektíven.

Javallatok: Hormonérzékeny emlődaganatok adjuváns és palliatív kezelése.

Dózis:

anastrozol – 1 mg,

letrozol – 2,5 mg,

exemestan – 25 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Ízületi fájdalmak.

3.2.3.3. Hormonális jelátviteli út gátlók

Hatásmód: A hormonreceptorok és a hormonális hatást megvalósító enzimek közötti jelátviteli útba avatkoznak be. Ide tartozik az everolimus és a CDK 4/6 gátlók.

Everolimus

Hatásmechanizmus: Az mTOR (mammalian target of rapamycin) jelátviteli fehérje gátlója. Ez a jelátviteli út az ösztrogén hatásának sejten belüli kifejtésében is szerepet játszik.

Javallatok: Lokálisan előrehaladt vagy áttétes hormon érzékeny, első vonal aromatase inhibitor kezelés mellett progresszív emlődaganatok palliatív kezelése exemestannal kiegészítve.

Dózis: 10 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Legjellemzőbb mellékhatása a nehézlégzés (pneumonitis) akkor szokott előfordulni, ha a beteg lymphopeniássá válik. A gyógyszer elhagyására reverzibilis.

CDK4/6 GÁTLÓK

Hatásmód: Az CDK4/6 (cyclin dependens kináz 4/6) jelátviteli fehérje gátlója. Ez a jelátviteli út az ösztrogén hatásának sejten belüli kifejtésében is szerepet játszik.

Javallatok: Hormonérzékeny áttétes emlődaganatok palliatív kezelése aromatase gátlóval vagy fulvestranttal kombinálva.

Dózis:

abemaciclib – 2x150 mg,

palbociclib – 125 mg,

ribociclib – 600 mg.

A palbociclibnél és a ribociclibnél 3 hét gyógyszereszedést egy hét szünet követ.

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Az abemaciclib fő mellékhatása a hasmenés, a palbociclibé a pancytopenia (amiből a neutropenia még jelentős mérték esetében sem szokott lázzal járni). A ribociclib sajátos mellékhatása a QT megnyúlás.

3.3. ÉRKÉPZŐDÉST GÁTLÓ SZEREK

Hatásmód: A daganatoknak a burjánzáshoz szükségük van bőséges tápanyag- és érellátásra. Az érképződést a VEGF (vascular endothelial growth factor) vagy annak receptora különböző szintű gátlásával lehet akadályozni. A VEGF gátló bevacizumab kivételével a többi gyógyszer nemcsak a VEGF receptor intracellularis működését, hanem számos másik tirozin kináz típusú receptor működését is gátolja. Eltérő hatáserősségük és mellékhatásprofiljuk az érintett tirozin kináz receptor spektrumukkal függ össze.

Bevacizumab

Javallatok: Áttétes vastagbél-, tüdő-, petefészek-, agydgaganatok palliatív kezelése.

Dózis: Indikációtól függően 5–10 mg/kg kéthetente illetve 7,5 mg háromhetente.

Alkalmazás: Iv. infúzió. Friss thromboembolia esetén adása ellenjavallt.

Mellékhatások: Gyakori mellékhatása a vérnyomás-emelkedés. Ritkán előforduló súlyos mellékhatása a bél perforatio.

Axitinib

Javallatok: Áttétes vesedaganatok palliatív kezelése.

Dózis: 10 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Gyakori mellékhatása a vérnyomás-emelkedés. Előfordulhat kéz-láb szindróma, hasmenés, májenzim-emelkedés.

Pazopanib

Javallatok: Áttétes vese daganatok és lágyrész sarcomák palliatív kezelése.

Dózis: 2x400 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Gyakori mellékhatása a vérnyomás-emelkedés. Előfordulhat kéz-láb szindróma, hasmenés, májenzim-emelkedés.

Sorafenib

Javallatok: Inoperabilis hepatocellularis carcinomák palliatív kezelése.

Dózis: 2x400 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Gyakori mellékhatása a vérnyomás-emelkedés. Előfordulhat kéz-láb szindróma, hasmenés, májenzim-emelkedés.

Sunitinib

Javallatok: Áttétes vesedaganatok palliatív kezelése.

Dózis: 50 mg két hétig, majd egy hét szünet

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Gyakori mellékhatása a vérnyomás-emelkedés. Előfordulhat kéz-láb szindróma, hasmenés, májenzim-emelkedés.

Nintedanib

Javallatok: Áttétes nem-kissejtes tüdődaganatok palliatív kezelése docetaxellel együtt.

Dózis: 2x200 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Kiütések, vérnyomás-emelkedés.

3.4. NÖVEKEDÉSIFAKTOR-GÁTLÓ SZEREK

Hatásmód: A daganatok burjánzását elősegíthetik élettani növekedési faktorok, amennyiben a daganatok ezekre a növekedési faktorokra érzékeny receptort hordoznak.

3.4.1. EGFR (HER1) gátlók

Az egyik ilyen növekedési faktor receptor az EGFR (epidermal growth factor receptor, más néven human epidermal growth factor receptor 1: HER1).

3.4.1.1. Extracellularis receptor gátlók

Javallatok: A cetuximab vastagbél- és fej-nyaki daganatok, a panitumumab vastagbél-daganatok palliatív kezelésében hatásos.

Dózis:

cetuximab – 400 mg/m² telítő dózis után

hetente 250 mg/m²,

panitumumab – kéthetente 6 mg/kg

Alkalmazás: lv. infúzió

Mellékhatások: Pattanásszerű kiütések.

3.4.1.2. Intracellularis (tirozin kinase) receptor gátlók

Javallatok: Mutans EGFR-t hordozó tüdődaganatok palliatív kezelése.

Dózis:

afatinib – 40 mg,
erlotinib – 150 mg,
gefitinib – 250 mg,
osimertinib – 80 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Kiütések.

3.4.2. HER2 gátlók

Hatásmód: Egy másik növekedésifaktor-receptor a HER2 (human epidermal growth factor receptor 2).

3.4.2.1. Extracellularis receptor gátlók

Hatásmód: A HER2 receptort, illetve a HER1–4 receptor komplexum létrejöttét extracellularisan gátolják.

Javallatok: HER2+ emlődaganatok primer és palliatív kezelése. A HER2 receptort az emlődaganatoknál ritkábban más daganatok is hordozzák. A gyógyszerek ezeknél is hatások lehetnek, de általános engedélyt csak a trastuzumab kapott a gyomordaganatok kezelésére.

Dózis:

sc. trastuzumab – 600 mg, iv.

trastuzumab – 8 mg/kg telítő dózist követően

6 mg/kg háromhetente,

iv. pertuzumab – 840 mg telítő dózist követően

420 mg háromhetente

Alkalmazás: sc. injekció illetve iv. infúzió

Mellékhatások: Nagyon kedvező toleranciájú gyógyszerek.

3.4.2.2. Immunglobulin-citosztatikum konjugátum

Hatásmód: A HER2 receptorhoz kötődve citotoxikus szert bocsát a receptort hordozó sejtbe.

Javallatok: HER2+ emlődaganatok adjuváns és palliatív kezelése.

Dózis: trastuzumab-emtansin – 3,6 mg/kg iv. háromhetente

Alkalmazás: Iv. infúzió

Mellékhatások: Mérsékelt máj- és csontvelő-toxicitás.

3.4.2.3. Intracellularis (tirozin kinase) receptor gátlók

Hatásmód: A HER2 receptorokat intracellularisan gátolja.

Javallatok: HER2+ emlődaganatok palliatív kezelése. Szerepe a többi HER2 gátló mellett háttérbe szorult.

Dózis: lapatinib – 1250 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Kiütések, kéz-láb szindróma.

3.4.3. BCR-ABL tirozin kinase gátlók

Hatásmód: A krónikus myeloid leukémia kialakulásáért egy kóros kromoszóma translocatio révén létrejövő BCR-ABL tirozin kináz felelős. Ennek a fehérjének a gátlására fejlesztették ki az imatinibet. A gyógyszer nem tünteti el a kóros enzimet, de meggátolja, hogy kifejtse káros hatását. Az imatinib a modern gyógyszerfejlesztés páratlan sikere, azonban a modell más javallatokban a várakozásokhoz képest kevésbé látványos eredményeket hozott.

Javallatok: Krónikus myeloid leukémia, illetve GIST. Az imatinib hatása GIST-ben a c-Kit (CD117) gátlásán keresztül valósul meg.

Dózis: 400–800 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Hasmenés.

3.4.4. BRAF-gátlók

Hatásmód: Az intracellularis BRAF növekedési faktor hatását gátolja.

Javallatok: Melanoma palliatív kezelése.

Dózis:

dabrafenib – 2x150 mg,
encorafenib – 450 mg,
vemurafenib – 2x960 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Kiütés, ízületi fájdalom, gyengeség. Lap-hámrák.

3.4.5. MEK-gátlók

Hatásmód: A MEK jelátviteli fehérje működését gátolják.
A BRAF gátlókkal szinergikus hatásuk van.

Javallatok: Melanoma palliatív kezelése.

Dózis:

binimetinib – 2x45 mg,

cobimetinib – 60 mg, 3 hét gyógyszereszedést
egy hét szünet követ,

trametinib – 2 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Kiütés, hasmenés, gyengeség.

3.4.6. ALK-gátlók

Hatásmód: A mutáns anaplasztikus lymphoma kinase (ALK) jelátviteli fehérje működését gátolják.

Javallatok: ALK mutációt hordozó tüdő adenocarcinoma palliatív kezelése.

Dózis:

alectinib – 2x600 mg,

brigatinib – 90 mg, ami jó tolerancia esetén

egy hét után 180 mg-ra emelhető,

ceritinib – 450 mg,

crizotinib – 2x250 mg,

lorlatinib 100 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Hasmenés, hányinger, hányás.

3.5. EGYÉB ENZIMGÁTLÓ GYÓGYSZEREK

PARP INHIBITOROK

Hatásmód: A sejtek regenerációját elősegítő poly-ADP-ribose polymerase enzimet gátolják.

Javallatok: Petefészek és BRCA mutans emlődaganatok palliatív kezelése.

Dózis:

niraparib – 300 mg,
olaparib – 2x300 mg,
rucaparib – 2x600 mg,
talazoparib – 1 mg

Alkalmazás: per os

Mellékhatások: Emésztési panaszok, bélperforáció.

3.6. IMMUNSTIMULÁNSOK

Az immunstimulánsok nem közvetlenül a daganat növekedését gátolják, hanem a szervezet saját fehérvérsejtjeit teszik alkalmassá arra, hogy a daganat ellen eredményesebb védelmet nyújtsanak. Hatásukat a daganat- illetve az antigén prezentáló sejtek és a citotoxikus T-lymphocyták kapcsolódási pontján fejtik ki. Innen ered összefoglaló nevük: checkpoint inhibitorok.

3.6.1. CTLA4-receptor-gátló

Hatásmód: A T-lymphocytákon található CTLA4 receptorokat gátolja.

Javallatok: Melanoma malignum adjuváns és palliatív kezelése. Vese-, máj-, tüdő- és bizonyos vastagbélbetegségek kezelése.

Dózis:

ipilimumab - monoterápiában 3 mg/kg háromhetente 4 alkalommal,
kombinációs terápiában indikációtól függően 1 vagy 3 mg/kg háromhetente 4 alkalommal.

Alkalmazás: Iv. infúzió.

Mellékhatások: Az aktivált lymphocyták által kiváltott autoimmun reakciókkal függnek össze. A leggyakoribbak a nehézlégzés (pneumonitis), kiütések (dermatitis), hasmenés (enteritis) és májenzim emelkedés (hepatitis), de lényegében bármely szerv érintett lehet. A mellékhatások uralásához fontos egy jó belgyógyász, illetve az érintett szervek specialistáinak a bevonása.

3.6.2. PDL-1-gátlók

Hatásmód: A tumor és az antigénprezentáló sejteken található PDL-1 ligandot (programmed cell death receptor ligand) gátolják.

Javallatok: Az indikációs kör folyamatosan bővül. Beletartoznak a tripla negatív emlő-, a tüdő-, a vese- és a hólyagdaganatok. Ezen belül a gyógyszerek keresik a pontos helyüket és az optimális kombinációjukat a kezelési sorban.

Dózis:

atezolizumab – 1200 mg 3 hetente,

avelumab – 800 mg 2 hetente,

durvalumab – 10 mg/kg 2 hetente

Alkalmazás: lv. infúzió.

Mellékhatások: Az aktivált lymphocyták által kiváltott autoimmun reakciókkal függnek össze. A leggyakoribbak a nehézlégzés (pneumonitis), kiütések (dermatitis), hasmenés (enteritis) és májenzim emelkedés (hepatitis), de lényegében bármely szerv érintett lehet. A mellékhatások uralásához fontos egy jó belgyógyász, illetve az érintett szervek specialistáinak a bevonása.

3.6.3. PD-1-receptor-gátlók

Hatásmód: A citotoxikus T-lymphocyták felszínén található PD-1 receptort (programmed cell death receptor) gátolják.

Javallatok: Az indikációs kör folyamatosan bővül. Beletartoznak a tüdő-, a fej-nyaki, az emlő-, a vese- és a hólyag-, a máj-, bizonyos vastagbél-daganatok, valamint a melanoma malignum. Ezen belül a gyógyszerek keresik a pontos helyüket és az optimális kombinációjukat a kezelési sorban.

Dózis:

nivolumab – 240 mg 2 hetente,

pembrolizumab – 200 mg 3 hetente

Alkalmazás: Iv. infúzió.

Mellékhatások: Az aktivált lymphocyták által kiváltott autoimmun reakciókkal függnek össze. A leggyakoribbak a nehézlégzés (pneumonitis), kiütések (dermatitis), hasmenés (enteritis) és májenzim emelkedés (hepatitis), de lényegében bármely szerv érintett lehet. A mellékhatások uralásához fontos egy jó belgyógyász, illetve az érintett szervek specialistáinak a bevonása.

TERÁPIÁS PROTOKOLLOK

4 TERÁPIÁS PROTOKOLLOK

Daganatos betegek kezelésének háromféle célkitűzése lehet. Az első célkitűzés a daganat teljes megsemmisítése, a beteg meggyógyítása. A második célkitűzés – amennyiben az első cél a daganat kiterjedtsége miatt nem teljesíthető – a daganat terjedésének lehetőség szerint minél tovább tartó visszaszorítása, a beteg életének meghosszabbítása. A harmadik cél, amennyiben a daganat minden rendelkezésre álló hatásos gyógyszerrel szemben ellenállóvá vált, vagy a daganatgátló gyógyszerek alkalmazása olyan mértékben megterhelné a beteg szervezetét, amit az ő betegségtől legyengült állapotában nem tudna elviselni, a daganatgátló szándék feladása a beteg panaszainak enyhítése mellett.

Az első esetben kuratív, a második esetben palliatív, a harmadik esetben komfortkezelésről beszélhetünk.

A következőkben bemutatom a különböző szerveket érintő daganatok kuratív és palliatív kezelésében rendelkezésünkre álló leghatásosabb gyógyszerkombinációs protokollokat. A felsorolásban a kuratív kezelés részét képező protokollok mindig előrébb kapnak helyet.

A gyűjtemény a parisi Szent Lajos Kórház, onkológiai központ házi protokolljain alapul. Minden protokollnál megjelölök egy fontos irodalmi hivatkozást, ami többségében az

első publikálást is jelenti egyben. A közölt protokollokat szinte kivétel nélkül magam is alkalmaztam, hatásosságukkal és mellékhatásaikkal is tapasztalatot szereztem. A tapasztalatok egy része tudományos publikációban is megjelent, ezek elérhetőségét is jelölöm.

A győri Petz Aladár Kórház onkológiai és pulmonológiai osztályán kollégáimmal ezeket a protokollokat alkalmazzuk. A mindennapi rutinunk részévé tettük az elmúlt években megjelent új és hatásos sémákat is.

Az eredeti publikációban szereplő dózisokat bizonyos esetekben csökkentettük. A dóziscsökkentés célja a könnyebb tolerálhatóság elérése volt. A kuratív célkitűzésű protokolloknál saját eredményeinket összehasonlítottuk a nemzetközi irodalommal, és nem találtunk eltérést. Kiemelem dr. Pintér Tamás, az onkológiai osztály korábbi osztályvezető főorvosának tapasztalatát, aki a vastagbél-daganatok adjuváns FOLFOX kezelésében az oxaliplatin alkalmazását 12 alkalomról 8 alkalomra csökkentette a perifériás neuropátia megelőzése céljából. Gyakorlatát évekkel később a kutatók is visszaigazolták, és a nemzetközi irányelvek a hasártyát el nem érő daganatoknál a 12 alkalmas kezelést 6 alkalomra (vagy 4 ciklus XELOX kezelésre) csökkentették.

4.1. EMLŐDAGANAT

Adriamycin-Ciklofoszfamid

1. nap:

premedicatio:

1 mg/kg solumedrol,

8 mg ondansetron

60 mg/m² adriamycin 250 ml NaCl-ban 60 perc alatt

600 mg/m² ciklofoszfamid 250 ml NaCl, 60 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés: Az adriamycin 90 mg epirubicinnel helyettesíthető.

Referencia:

Sparano JA et al. J Clin Oncol 2015;33(21), 2353–2360.

Docetaxel-Carboplatin

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
75 mg/m² docetaxel 500 ml NaCl-ban 60 perc alatt
AUC 5 carboplatin 500 ml NaCl-ban 60 perc alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Sharma P et al. Clin Cancer Res 2017;23(3),649–657.

Kullmann T et al. J Cancer Ther 2019;10(1),1–6.

Docetaxel-Trastuzumab-Pertuzumab

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
75 mg/m² docetaxel 500 ml NaCl-ban 60 perc alatt
6 mg/kg trastuzumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt
420 mg pertuzumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. Az 1. ciklus során a trastuzumab telítő dózisa 8 mg/kg
500 ml NaCl-ban 60 perc alatt.
2. Az 1. ciklus során a pertuzumab telítő dózisa 840 mg
500 ml NaCl-ban 60 perc alatt.

Referencia:

Esteva FJ et al. J Clin Oncol 2002;20(7),1800–1808.

Paclitaxel-Trastuzumab

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
175 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 3 óra alatt
6 mg/kg trastuzumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. Az 1. ciklus során a trastuzumab telítő dózisa 8 mg/kg 500 ml NaCl-ban 60 perc alatt.
2. A protokollt a 3 cm-nél kisebb HER2+ emlő tumorok adjuváns kezelésében alkalmazzuk 4–6 cikluson át, amit fenntartó trastuzumab kezeléssel folytatunk egy évig.

Referencia:

Slamon D et al. NEJM 2015;372(1), 134-141.

Trastuzumab-monoterápia

1. nap:

600 mg trastuzumab sc.

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

A trastuzumab adható subcutan a palliatív fenntartó trastuzumab-pertuzumab párosítás esetén is.

Referencia:

Earl HM et al. Lancet 2019;393,2599–2612.

Paclitaxel-monoterápia

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
175 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 3 óra alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Sparano JA et al. J Clin Oncol 2015;33(21),2353–2360.

Paclitaxel-monoterápia heti adagolással

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
80 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 1.5 óra alatt

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
80 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 1.5 óra alatt

15. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
80 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 1.5 óra alatt

29. nap = 1. nap

Referencia:

Markman M et al. J Clin Oncol 2002;20(9),2365–2369.

Trastuzumab-emtansine

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
3,6 mg/kg trastuzumab-emtansin 500 ml NaCl, 1 óra

22. nap - 1. nap

Megjegyzés: Adható adjuváns kezelésként, ha a műtéti szövettani feldolgozás során a primer szisztémás kezelést követően residualis invazív tumor észlelhető, illetve palliatív másodvonalis kezelésként.

Referencia:

Verma S et al. NEJM 2012;367(19),1783–1791.

FUN

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
30 mg/m² vinorelbin 50 ml NaCl-ban 15 perc alatt
750 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
750 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

3. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
750 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

4. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
750 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

5. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
30 mg/m² vinorelbin 50 ml NaCl-ban 15 perc alatt
750 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Nole F et al. Annals of Oncology 1997;8(9),865–870.

Gemox

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
100 mg/m² oxaliplatin 500 ml 5% GI-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

15. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
100 mg/m² oxaliplatin 500 ml 5% GI-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

29. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Az eredeti protokoll az oxaliplatint a gemcitabin adását követő napra írja elő.

Referencia:

Airoldi M et al. Am J Clin Oncol 2006;29(5),490-494.

Ifosfamid-Etoposid

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
1500 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
500 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

2. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
1500 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
500 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

3. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
1500 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
500 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

22. nap - 1. nap

Megjegyzés:

A vér-agy gát jó penetrációja miatt agyi és meningealis metastasisok esetén is alkalmazható. Gyengébb állapotú betegeknél 1000 mg/m² ifosfamid adható.

Referencia:

Manegold C et al. Cancer chemotherapy and pharmacology 1990;26(1),87–90.

Sipőcz I et al. Orv Hetil 2016;157(45),1809–1813.

Eribulin

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1,4 mg/m² eribulin 50 ml NaCl-ban 10 perc alatt

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1,4 mg/m² eribulin 50 ml NaCl-ban 10 perc alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Yuan P et al. Eur J Cancer 2019;112(5),57–65.

Capecitabin

naponta: $2 \times 1000 \text{ mg/m}^2$ capecitabin po. 14 napon át, majd 7 nap szünet

Megjegyzés:

Az eredeti protokollban a capecitabin dózisa $2 \times 1250 \text{ mg}$

Referencia:

Blum JL et al. J Clin Oncol 1999;17(2),485–493.

Capecitabin-Lapatinib

naponta: $2 \times 1000 \text{ mg/m}^2$ capecitabin po. 14 napon át, majd 7 nap szünet, és $1 \times 1250 \text{ mg}$ lapatinib po. folyamatosan, szünet nélkül

Megjegyzés:

Az eredeti protokollban a capecitabin dózisa $2 \times 1250 \text{ mg}$

Referencia:

Geyer CE et al. NEJM 2006;355(26),2733–2743.

Tamoxifen

naponta: 20 mg tamoxifen po.

Anastrozol

naponta: 1 mg anastrozol po.

Letrozol

naponta: 2.5 mg letrozol po.

Exemestan-Everolimus

naponta: 25 mg exemestan po.

naponta: 10 mg everolimus po.

Fulvestrant

négyhetente: 500 mg fulvastrant im.

Megjegyzés:

Az első és a második telítő adag után csak 2 hét szünet van.

Abemaciclib

naponta: 2x150 mg abemaciclib po.

Palbociclib

naponta: 125 mg palbociclib po.

Ribociclib

naponta: 600 mg ribociclib po.

Megjegyzés:

Bármelyik CDK4/6 gátló aromatase inhibitorral
vagy fulvestranttal kombinálható.

Intrathecalis metotrexát

12 mg metotrexát ± 40 mg depot medrol 2 ml NaCl-ban it.
bolusban 20 csepp liquor lebocsájtását követően

indukció: 1–5. nap naponta

fenntartó: egy hónapig hetente
majd havonta

Referencia:

Gauthier H et al. Ann Oncol 2010;21(11),2183–2187.

Kullmann T et al. Orv Hetil 2012;153(35),1385–1388.

Primer és adjuváns kemoterápia

	LuminalA	Luminal B	HER2+	Tripla negatív
primer	hormon	AC+T	AC+T-HER-PER	TXT-CBP
adjuváns	AC+T	AC+T	TAX-HER trastu-emtans.	AC+T

3. táblázat A Petz Aladár Kórház onkológiai osztályának protokollja primer emlődagaganatok primer és adjuváns szisztémás kezelésére

4.2. PROSZTATADAGANAT

Docetaxel

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
75 mg/m² docetaxel 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Kiterjedt betegség esetén upfront alkalmazás javasolt, az androgen deprivatios terápia kezdésével egy időben indítva.

Referencia:

Tannock IF et al. NEJM 2004;351(15),1502–1512.

Kullmann T et al. Klin Onkol 2017;4(3),189–195.

Cabazitaxel

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
20 mg/m² cabazitaxel 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Bono JSD et al. J Clin Oncol 2016;34(15),5008.

LHRH agonisták

GOSERELIN

3 havonta 10.8 mg goserelin sc.

LEUPRORELIN

3 havonta 22.5 mg leuprorelin sc.

TRIPTORELIN

3 havonta 11.25 mg triptorelin im.

Megjegyzés:

Más készítményekben más hatástartamú készítmények is elérhetők.

LHRH antagonisták

DEGARELIX

havonta 80 mg degarelix sc.

Megjegyzés:

Az 1. alkalommal a telítő adag 120 mg degarelix sc.

Androgen receptor blokkolók

BICALUTAMID

naponta 50 mg bicalutamid po.

FLUTAMID

naponta 3x250 mg flutamid po.

NILUTAMID

naponta 150 mg nilutamid po.

Megjegyzés:

A parciális androgen receptor blokkolókat csak egy hónapig indokolt adni párhuzamos LHRH agonista kezelés megkezdésétől számítva.

APALUTAMID

naponta: 240 mg apalutamid po.

DAROLUTAMID

naponta: 2x600 mg darolutamid po.

ENZALUTAMID

naponta :160 mg enzalutamid po.

Megjegyzés:

A komplett androgen receptor blokkolók indikációs köre eltér a parciális androgen receptor blokkolók indikációjától, és folyamatosan bővül.

Tesztoszteron szintézis gátlók

ABIRATERON

naponta: 1000 mg abirateron po.

4.3. HÓLYAGDAGANAT

Cisplatin-Gemcitabin

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

70 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1250 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

posthydratio: 1000 ml NaCl

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

1250 mg/m² gemcytabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. 60 ml/min alatti clearance esetén cisplatin nem adható, carboplatinnal helyettesítendő.
2. Gyengébb állapotú betegeknél a gemcitabin dózisa 1000 mg/m²-re csökkenthető.

Referencia:

von der Maase H et al. J Clin Oncol 2000;18(17),3068–3077.

Kullmann T et al. Orv Hetil 2016;157(11),435–438.

Carbolatin-Gemcitabin

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
AUC 5 carboplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. A carboplatin standard dózisa AUC 5. Jelentős myelotoxicitása miatt primer GCSF profilaxis alkalmazása ajánlott.
2. Az eredeti protokollban a gemcitabin dózisa 1250 mg/m².

Referencia:

Langer CJ et al. Semin Oncol 1999;26(1),12-18.

MVAC

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
30 mg/m² methotrexate 250 ml NaCl-ban 30 perc
alatt

2. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron
3 mg/m² vinblastin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt
30 mg/m² adriamycine 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt
70 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

posthydratio: 1000 ml NaCl

15. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Lázás neutropenia magas kockázata miatt kötelező primer
GCSF profilaxis.

Referencia:

Plimack ER et al. J Clin Oncol 2014;32(18),1895–1901.

Atezolizumab

1. nap:

1200 mg atezolizumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

Nivolumab

1. nap:

240 mg nivolumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

15. nap = 1. nap

Pembrolizumab

1. nap:

200 mg pembrolizumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

4.4. VESEDAGANAT

Vesesejtes daganatok

SUNITINIB

naponta: 50 mg sunitinib po. 2 héten át, majd 1 hét szünet

PAZOPANIB

naponta: 2x400 mg pazopanib po.

CABOZANTINIB

naponta: 60 mg cabozantinib po.

NIVOLUMAB

1. nap:

240 mg nivolumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

15. nap = 1. nap

AXITINIB

naponta: 5 mg axitinib po.

EVEROLIMUS

naponta: 10 mg everolimus po.

Vesemedence és gyűjtőcsatorna sejtes (Bellini) daganatok: Cisplatin-Gemcitabin

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

70 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1250 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

posthydratio: 1000 ml NaCl

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

1250 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Gyengébb állapotú betegeknél a gemcitabin dózisa 1000 mg/m²-re csökkenthető.

Referencia:

von der Maase H et al. J Clin Oncol 2000;18(17),3068–3077.

Kullmann T et al. Orv Hetil 2016;157(11),435–438.

4.5. HÍMVESSZŐ DAGANAT

TIP

1. nap:

prehydratio: 1500 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
175 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 3 óra alatt
25 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
1200 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
400 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

2. nap:

prehydratio: 1500 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
25 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
1200 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
400 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

3. nap:

prehydratio: 1500 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
25 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
1200 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
400 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

22. nap = 1. nap

Referencia:

Pagliari LC et al. J Clin Oncol 2010;28(24),3851–3857.

4.6. CSÍRASEJTES DAGANAT

BEP

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

20 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

30 mg/m² bleomycin iv. 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

2. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

20 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

3. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

20 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

4. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

20 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

5. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

20 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

8. nap:

30 mg/m² bleomycin iv. 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

15. nap:

30 mg/m² bleomycin iv. 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Einhorn LH et al. Ann Intern Med 1977;87,293–298.

VeIP

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

0.11 mg/kg vinblastin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

20 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1200 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1200 mg/m² uromitexan 500 ml NaCl-ban 8 óra alatt

2. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

0.11 mg/kg vinblastin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

20 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1200 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1200 mg/m² uromitexan 500 ml NaCl-ban 8 óra alatt

3. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

20 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1200 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1200 mg/m² uromitexan 500 ml NaCl-ban 8 óra alatt

4. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

20 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1200 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1200 mg/m² uromitexan 500 ml NaCl-ban 8 óra alatt

5. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

20 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1200 mg/m² ifosfamid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

1200 mg/m² uromitexan 500 ml NaCl-ban 8 óra alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Loehrer PJ et al. J Clin Oncol. 1998;16(7),2500–2504.

4.7. PETEFÉSZEK-DAGANAT

Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
15 mg/kg bevacizumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt
175 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 180 perc alatt
AUC 5 carboplatin 500 ml NaCl-ban 60 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. A kemoterápia hossza 6 ciklus. A bevacizumab fenntartó kezelésként folytatható, adjuváns kezelésben 22 ciklusig, palliatív kezelésben progresszióig.

2. Első alkalommal a bevacizumab lassabban, 90 perc alatt 500 ml NaCl-ban, későbbi alkalmakkor szövődménymentes előzmények után gyorsabban, 30 perc alatt adható.

Referencia:

Vasey PA et al. J Natl Cancer Inst 2004; 96(22), 1682–1691.

Topotecan

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² topotecan 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

2. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² topotecan 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

3. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² topotecan 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

4. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² topotecan 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

5. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² topotecan 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap - 1. nap

Referencia:

Ten Bokkel Huinink W et al. J Clin Oncol 1997;15(6):2183–2193.

Pegylált liposomális doxorubicin

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
50 mg/m² doxorubicin hcl 500 ml 5% Gl-ban 1 óra alatt

22. nap - 1. nap

Referencia:

Gordon A et al. J Clin Oncol 2001;19(14),3312–3322.

Gemox

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
130 mg/m² oxaliplatin 500 ml 5% GI-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Raspagliesi F et al. Oncology 2004;67(5),376–381.

NIRAPARIB

naponta: 300 mg niraparib po.

OLAPARIB

naponta: 2x300 mg olaparib po.

RUCAPARIB

naponta: 2x600 mg rucaparib po.

Megjegyzés:

A korábbi kezelésektől függően a PARP inhibitorokat önma-
gukban vagy bevacizumabbal kombinálva lehet adni.

4.8. MÉHNYAKDAGANAT

Carboplatin- Paclitaxel

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
175 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 180 perc alatt
AUC 5 carboplatin 500 ml NaCl-ban 60 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. A citosztatikus kezelés mellé egyedi méltányosság alapján bevacizumab is adható.
2. Ez a protokoll a lokálisan előrehaladt vagy áttétes méhnyakdaganatok kezelésében is elsőnek választandó.

Referencia:

Moore KN et al. Gynecol Oncol 2007;105,299–303.
Kullmann T et al. Orv Hetil 2018;159(24),974–977.

Cisplatin- 5FU

1. nap:

prehydratio: 1500 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

100 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

3. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

4. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

5. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

22. nap - 1. nap

Referencia:

Kong TW et al. J Gynecol Oncol 2012;23(4),235–241.

Kullmann T et al. Orv Hetil 2018;159(24),974–977.

4.9. TÜDŐDAGANAT

Cisplatin-Vinorelbin

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

80 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

30 mg/m² vinorelbin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

posthydratio: 1000 ml NaCl

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

30 mg/m² vinorelbin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

60 ml/min alatti clearance esetén cisplatin nem adható, carboplatinral helyettesítendő. A carboplatin standard dózisa AUC 5. Jelentős myelotoxicitása miatt primer GCSF profilaxis alkalmazása ajánlott. Ez a kitétel az összes cisplatin tartalmú onkopulmonológiai protokollra érvényes.

Referencia:

Depierre A et al. Ann Oncol, 1994;5(1),37-42.

Carboplatin-Paclitaxel

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
175 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 3 óra alatt
AUC 6 carboplatin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. Az eredeti közleményben 225 mg/m² paclitaxelt alkalmaztak.
2. Gyengébb általános állapotú betegeknek a carboplatin dózisát érdemes csökkenteni AUC 4-5-re.
3. A paclitaxel PVC-mentes szereléssel és szűrővel adandó.

Referencia:

Kelly K et al. J Clin Oncol 2001;19(13):3210-3218.

Laphám daganat: Cisplatin-Gemcitabin

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

75 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

1250 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

posthydratio: 1000 ml NaCl

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

1250 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Gyengébb állapotú betegeknél a gemcitabin dózisa 1000 mg/m²-re csökkenthető.

Referencia:

Scagliotti GV et al. J Clin Oncol, 2002;20(21), 4285-4291.

Mirigyhám daganat: Cisplatin-Pemetrexed

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

500 mg/m² pemetrexed 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

75 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

posthydratio: 1000 ml NaCl

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Premedicatio: 1000 µg B₁₂ vitamin im. egy héttel a kezelés előtt, majd kéthavonta, valamint 0.4 mg Folsav po. naponta a kezelés teljes időtartama alatt.

Referencia:

Scagliotti GV et al. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543–3551.

Bevacizumab

1. nap

7,5 mg/kg bevacizumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt
premedicatio, citosztatikus terápia

22. nap - 1. nap

Megjegyzés:

1. A társított citosztatikus terápia bármilyen platina alapú kombináció lehet.

2. Első alkalommal a bevacizumab lassabban, 90 perc alatt 500 ml NaCl-ban, későbbi alkalmakkor szövődménymentes előzmények után gyorsabban, 30 perc alatt adható.

Referencia:

Zinner RG et al. J Thorac Oncol 2015;10(1),134–142.

Fenntartó pemetrexed

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol

500 mg/m² pemetrexed 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

22. nap - 1. nap

Referencia:

Paz-Ares L et al. Lancet Oncol 2012;13(3),247-255.

Fenntartó bevacizumab

1. nap:

7.5 mg/kg bevacizumab 250 ml NaCl-ban 60 perc alatt

22. nap - 1. nap

Referencia:

Zinner RG et al. J Thorac Oncol 2015;10(1),134-142.

Docetaxel

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
75 mg/m² docetaxel 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

2–21. nap: 2x200 mg nintedanib

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

A nintedanib adenocarcinomában adható a docetaxel mellé. Adása a 6. ciklus docetaxel befejezését követően progresszióig folytatható.

Referencia:

Fosselle FV et al. J Clin Oncol 2000;18(12),2354–2362.

Reck M et al. Lancet Oncol 2014;15(2),143–155.

EGFR mutans mirigyhám daganatok

AFATINIB

naponta: 40 mg afatinib po.

ERLOTINIB

naponta: 150 mg erlotinib po.

GEFITINIB

naponta: 250 mg gefitinib po.

OSIMERTINIB

naponta: 80 mg osimertinib po.

Megjegyzés:

Második vonalban EGFR T790M rezisztencia kimutatása esetén adható.

ALK mutans mirigyhám daganatok

ALECTINIB

naponta: 2x600 mg alectinib po.

Megjegyzés:

A legkedvezőbb mellékhatás profilú első- vagy másod-vonali ALK gátló.

BRIGATINIB

naponta: 90 mg brigatinib po., jó tolerancia esetén napi 180 mg

CERITINIB

naponta: 450 mg ceritinib po.

CRIZOTINIB

naponta: 2x250 mg crizotinib po.

LORLATINIB

naponta: 100 mg lorlatinib po.

Megjegyzés:

Az egyetlen harmadvonali ALK gátló.

Pembrolizumab

1. nap:

200 mg pembrolizumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap - 1. nap

Megjegyzés:

1. A pembrolizumab első vonal monoterápiában PDL1>50% esetén adható.
2. A pembrolizumab egyedi méltányossági kérelem alapján első vonalban platina-pemetrexed és carboplatin-paclitaxel citosztatikus kombinációval együtt is adható.
3. Másodvonalon a pembrolizumabon kívül nivolumab és atezolizumab is adható monoterápiában.
4. Kissejtes tüdődaganatban atezolizumab adható egyedi méltányossági kérelem alapján első vonali carboplatin-eto-posid kezelés mellé.

Kissejtes tüdődaganat: Cisplatin-Etoposid

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

80 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

posthydratio: 1000 ml NaCl

2. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

3. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Evans WK et al. Ann Int Med 1987;107(4),451–458.

Topotecan

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² topotecan 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

2. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² topotecan 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

3. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² topotecan 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

4. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² topotecan 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

5. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² topotecan 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap - 1. nap

Referencia:

Ardizzoni A et al. J Clin Oncol 1997;15(5),2090–2096.

Epirubicin-ciklofoszfamid-Vincristin

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
50 mg/m² epirubicin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt
1000 mg/m² ciklofoszfamid 250 ml NaCl, 30 perc
2 mg vincristin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt
350 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

22. nap = 1. nap

Referencia:

Sundstrøm S et al. Lung Cancer 2005;48(2),251-261.

Mesothelioma: Cisplatin-Pemetrexed

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

500 mg/m² pemetrexed 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

75 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

posthydratio: 1000 ml NaCl

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Premedicatio: 1000 µg B₁₂ vitamin im. egy héttel a kezelés előtt, majd kéthavonta, valamint 0.4 mg Folsav po. naponta a kezelés teljes időtartama alatt.

Referencia:

Vogelzang NJ et al. J Clin Oncol. 2003;21(14),2636–2644.

4.10. FEJ-NYAKI DAGANATOK

TPF

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

75 mg/m² docetaxel 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

75 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

750 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

750 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

3. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

750 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

4. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

750 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

5. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

750 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

22. nap = 1. nap

Folytatás a következő oldalon! »

Folytatás az előző oldalról! »

Megjegyzés:

1. Négynapos formában is szokás alkalmazni napi 1000 mg/m² 5FU adásával.
2. Lázas neutropenia magas kockázata miatt kötelező GCSF profilaxis.

Referencia:

Vermorken JB et al. NEJM 2007;357(17),1695–1704.

Cisplatin-5FU-Cetuximab

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

250 mg/m² cetuximab 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

100 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

3. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

4. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

8. nap:

250 mg/m² cetuximab 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

15. nap:

250 mg/m² cetuximab 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

22. nap = 1. nap

Folytatás a következő oldalon! »

Folytatás az előző oldalról! »

Megjegyzés:

Első alkalommal a cetuximab telítő dózisa 400 mg/m² 90 perc alatt.

Referencia:

Vermorken JB et al. NEJM 2008;359(11),1116–1127.

Nivolumab

1. nap:

240 mg nivolumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

15. nap = 1. nap

Lymphoepithelialis daganat: FMEP

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

100 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

70 mg/m² epirubicin 250 ml NaCl-ban 1 óra alatt

10 mg/m² mitomycin 250 ml NaCl-ban 1 óra alatt

800 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

800 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

3. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

800 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

4. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

800 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

29. nap - 1. nap

Megjegyzés:

A mitomycin csak az 1., 3. és 5. ciklusban szerepel.

Referencia:

Hasbini A et al. Ann Oncol 1999;10(4),421-425.

4.11. NYELŐCSŐ DAGANAT

Cisplatin-5FU

1. nap:

prehydratio: 1500 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron
100 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

3. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

4. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

5. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

29. nap = 1. nap

Referencia:

Kelsen DP et al. NEJM 1998;339(27),1979–1984.

4.12. GYOMORDAGANAT

FLOT

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
50 mg/m² docetaxel 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
70 mg/m² oxaliplatin 500 ml 5% GI-ban 2 óra alatt
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 19 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

15. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. Az oxaliplatin oldószere az 5% Glucose.
2. Lázas neutropenia magas kockázata miatt kötelező GCSF profilaxis.
3. Az eredeti protokollban az oxaliplatin adagja 85 mg/m², az 5FU adagja 24 óra alatt 2600 mg/m².

Referencia:

Al-Batran SE et al. Lancet 2019;393(10184),1948–1957.

FOLFOX

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
85 mg/m² oxaliplatin 500 ml 5% Gl-ban 2 óra alatt
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

15. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Az oxaliplatin oldószere az 5% Glucose.

Referencia:

Masuishi T et al. Anticancer Res 2017;37(12),7037–7042.

Cisplatin-5FU-Herceptin

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

6 mg/kg trastuzumab 250 ml NaCl 30 perc alatt

100 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

3. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

4. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 1 nap alatt

22. nap - 1. nap

Megjegyzés:

1. Az 1. ciklus során a trastuzumab telítő dózisa 8 mg/kg
500 ml NaCl-ban 60 perc alatt.

2. A kemoterápia 6 ciklusig, a trastuzumab progresszióig
iv. folytatandó.

Referencia:

Bang YJ et al. Lancet 2010;376(9742),687-697.

Ramucirumab-Paclitaxel

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
8 mg/kg ramucirumab 250 ml NaCl-ban 1 óra alatt
80 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 3 óra alatt

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
80 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 3 óra alatt

15. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
8 mg/kg ramucirumab 250 ml NaCl-ban 1 óra alatt
80 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 3 óra alatt

29. nap = 1. nap

Referencia:

Wilke H et al. Lancet Oncol 2014;15(11),1224–1235.

4.13. VASTAGBÉLDAGANAT

FOLFOX

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
85 mg/m² oxaliplatin 500 ml 5% Gl-ban 2 óra alatt
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

15. nap - 1. nap

Megjegyzés:

1. Az oxaliplatin oldószere az 5% Glucose.
2. Az eredeti bolus 5FU beépült a fenntartó infúzióba.

Referencia:

de Gramont A et al. J Clin Oncol 2000; 18, 2938.
Kullmann T et al. Orv Hetil 2017;158(9),340–344.

FOLFIRI

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
180 mg/m² irinotecan 500 ml NaCl-ban 1.5 óra alatt
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

15. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Az eredeti bolus 5FU beépült a fenntartó infúzióba.

Referencia:

Douillard JY et al. Lancet 2000; 355, 1041.

FOLFOXIRI

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
150 mg/m² irinotecan 500 ml NaCl-ban 1,5 óra alatt
70 mg/m² oxaliplatin 500 ml 5% Gl-ban 2 óra alatt
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 19 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

15. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. Az oxaliplatin oldószere az 5% Glucose.
2. Lázas neutropenia magas kockázata miatt kötelező GCSF profilaxis.
3. Az eredeti protokollban az irinotecan adagja 165 mg/m², az oxaliplatin adagja 85 mg/m², az 5FU adagja 3200 mg/m² 48 óra alatt.

Referencia:

Cremolini C et al. *Lancet Oncol* 2015;16(13),1306–1315.

de Gramont

1. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt

1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

15. nap = 1. nap

Megjegyzés:

A bolus 5FU beépült a fenntartó infúzióba.

Referencia:

de Gramont A et al. J Clin Oncol 1997; 15, 808.

Mayo

1. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

20 mg/m² leucovorin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

425 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 4 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

20 mg/m² leucovorin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

425 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 4 óra alatt

3. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

20 mg/m² leucovorin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

425 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 4 óra alatt

4. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

20 mg/m² leucovorin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

425 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 4 óra alatt

5. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron

20 mg/m² leucovorin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt

425 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 4 óra alatt

29. nap = 1. nap

Folytatás a következő oldalon! »

Folytatás az előző oldalról! »

Megjegyzés:

Az eredeti közleményben a protokollt adjuváns kezelésként alkalmazták, és az 5FU-t bolusban adták. Jelenleg a protokollt önálló kezelésként nem alkalmazzuk, csak kemoradio-terápia részeként.

Referencia:

O'Connell MJ. Cancer 1989;63(6),1026–1030.

Bevacizumab

1. nap

5 mg/kg bevacizumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt
premedicatio, citosztatikus terápia

15. nap - 1. nap

Megjegyzés:

1. A társított citosztatikus terápia lehet FOLFOX, FOLFIRI vagy FOLFOXIRI protokoll szerint.
2. A FOLFOX illetve FOLFIRI helyettesíthető XELOX illetve XELIRI protokollal. Ezek mellett a bevacizumab dózisa 7.5 mg/kg, és a ciklus hossza 21 nap.
3. Első alkalommal a bevacizumab lassabban, 90 perc alatt 500 ml NaCl-ban, későbbi alkalmakkor szövőd-ménymentes előzmények után gyorsabban, 30 perc alatt adható.

Referencia:

Hurwitz H et al. NEJM 2004;350(23),2335-2342.

Cetuximab

1. nap

250 mg/m² cetuximab 500 ml NaCl-ban 60 perc alatt
premedicatio, citosztatikus terápia

8. nap

250 mg/m² cetuximab 500 ml NaCl-ban 60 perc alatt

15. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. Az 1. alkalommal a cetuximab telítő dózisa 400 mg/m² 90 perc alatt.
2. A társított kemoterápia lehet FOLFOX vagy FOLFIRI protokoll szerint.
3. Kétheti adagolás esetén a cetuximab dózisa alkalmanként 500 mg/m².

Referencia:

Cunningham D et al. NEJM 2004;351(4):337–345.

Panitumumab

1. nap

6 mg/kg panitumumab 100 ml NaCl-ban 60 perc alatt
premedicatio, citosztatikus terápia

15. nap - 1. nap

Megjegyzés:

1. Első- és másodvonásban a társított kemoterápia lehet FOLFOX vagy FOLFIRI protokoll szerint.
2. Harmadvonalban monoterápiában alkalmazható.

Referencia:

van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007;25(13),1658–1664.

Capecitabin

naponta: $2 \times 1000 \text{ mg/m}^2$ capecitabin po. 14 napon át, majd 7 nap szünet

Megjegyzés:

1. A XELOX és XELIRI protokollokban a capecitabin az 5FU helyettesítője a fenti adagolási séma szerint
2. Az eredeti protokollban a capecitabin dózisa $2 \times 1250 \text{ mg}$.

Regorafenib

naponta: 160 mg regorafenib po.

Trifluridin/Tipiracil

naponta: $2 \times 35 \text{ mg/m}^2$ trifluridin/tipiracil po. a 4 hetes ciklus 1–5. és 8–12. napján

4.14. HASNYÁLMIRIGY-DAGANAT

FOLFIRINOX

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
150 mg/m² irinotecan 500 ml NaCl-ban 1,5 óra alatt
70 mg/m² oxaliplatin 500 ml 5% Gl-ban 2 óra alatt
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 19 óra alatt

2. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
200 mg/m² leucovorin 250 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² 5FU 1000 ml NaCl-ban 20 óra alatt

15. nap - 1. nap

Megjegyzés:

1. Az oxaliplatin oldószere az 5% Glucose.
2. Lázas neutropenia magas kockázata miatt kötelező GCSF profilaxis.
3. Az eredeti protokollban az oxaliplatinnal kezdték a kezelést, adagja 85 mg/m², az irinotecan adagja 180 mg/m², az 5FU adagja 2800 mg/m² 48 óra alatt.

Referencia:

Conroy T et al. NEJM 2011;364(19),1817–1825.

Nab-paclitaxel-Gemcitabin

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
200 mg nab-paclitaxel 40 ml NaCl-ban 40 perc alatt
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
200 mg nab-paclitaxel 40 ml NaCl-ban 40 perc alatt
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

15. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
200 mg nab-paclitaxel 40 ml NaCl-ban 40 perc alatt
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban perc alatt

29. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Az eredeti protokollban a nab-paclitaxel dózisa 125 mg/m².

Referencia:

van Hoff DD et al. NEJM 2013;369(18),1691–1703.

Gemcitabin

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

8. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

15. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1000 mg/m² gemcitabin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

29. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Az első ciklusban 7 egymást követő héten folyamatosan adható a gemcitabin.

Referencia:

Burris HA et al. J Clin Oncol 1997;15(6):2403-2413.

4.15. EPEÚTI DAGANAT

XELOX

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
85 mg/m² oxaliplatin 500 ml 5% GI-ban 2 óra alatt

1-14. nap:

naponta 2x1000 mg/m² capecitabin po.

22. nap = 1. nap

Referencia:

Kim ST et al. Ann Oncol 2019;30(5),788-795.

Capecitabin

naponta: 2x1000 mg/m² capecitabin po. 14 napon át, majd
7 nap szünet

Megjegyzés:

Az eredeti protokollban a capecitabin dózisa 2x1250 mg.

4.16. MÁJDAGANAT

Sorafenib

naponta: 2x400 mg sorafenib po.

Regorafenib

naponta: 160 mg regorafenib po.

Atezolizumab

1. nap:

1200 mg atezolizumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

4.17. NEUROENDOCRIN DAGANATOK

Lanreotid

4 hetente: 120 mg lanreotid sc.

Megjegyzés:

Low és intermedier grade (Ki67<10%) esetén

Octreotid

4 hetente: 30 mg octreotid LAR depot im.

Megjegyzés:

Csak a grade 1 középbél eredetű tumorokra validált.

Sunitinib

naponta: 37.5 mg sunitinib po.

Megjegyzés:

Csak pancreas neuroendocrin tumorban validált.

Everolimus

naponta: 10 mg everolimus po.

Temozolomid-Capecitabin

1–14. nap:

2x750 mg/m² capecitabin po.

10–14. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
200 mg/m² temozolomide po.

29. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Intermedier grade (2%<Ki67<20%) esetén

Referencia:

Strosberg JR et al. Cancer 2011;117(2),268–275.

Cisplatin-Etoposid

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

80 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

posthydratio: 1000 ml NaCl

2. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

3. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

100 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

High grade (Ki67>20%) esetén.

Referencia:

Evans WK et al. Ann Int Med 1987;107(4).451-458.

Kránitz N et al. Pathol Oncol Res 2020;26,1447-1450.

Merkel sejtes tumor

Avelumab

1. nap:

800 mg avelumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

15. nap = 1. nap

Pembrolizumab

1. nap:

200 mg pembrolizumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

4.18. PAJZSMIRIGY DAGANAT

Anaplasticus carcinoma: Cisplatin-docetaxel

1. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron

75 mg/m² cisplatin 1000 ml NaCl-ban 1 óra alatt

75 mg/m² docetaxel 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

posthydratio: 1000 ml NaCl

29. nap = 1. nap

Referencia:

Seto A et al. Surg Today 2015;45(2),221–226.

Papillaris /Follicularis carcinoma: Sorafenib

naponta: 2x400 mg sorafenib po.

Medullaris carcinoma: Cabozantinib

naponta: 140 mg cabozantinib po.

4.19. BŐRDAGANAT

Melanoma - BRAF mutációval

Dabrafenib-Trametinib

naponta: 2x150 mg dabrafenib és 2 mg trametinib po.

Encorafenib-Binimetinib

naponta: 450 mg encorafenib és 2x45 mg binimetinib po.

Vemurafenib-Cobimetinib

naponta: 2x960 mg vemurafenib és 60 mg cobimetinib po.
(utóbbiból 3 hét gyógyszereszedést egy hét szünet követ)

Megjegyzés:

Melanomás beteget jelenleg osztályunkon nem kezelünk.

Melanoma – BRAF mutációtól függetlenül

Ipilimumab

1. nap:

3 mg/kg ipilimumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. Palliatív kezelés: 4 ciklus.
2. Adjuváns kezelés: a dózis 10 mg/kg négy háromhetes cikluson át, majd 10 mg/kg tizenkéthetes ciklusokban összesen három évig.

Nivolumab

1. nap:

240 mg nivolumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

15. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. Palliatív kezelés: progressioig.
2. Palliatív kezelésben 4 cikluson át ipilimumabbal kombinálható.
3. Adjuváns kezelés: egy évig.

Dacarbazin

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1000 mg/m² dacarbazin 500 ml NaCl-ban 2 óra alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Buzaid et al. in Cutaneous Melanoma (Ed: Balch), Quality
Med Publ Inc, 1998.

Cisplatin-dacarbazin-BCNU

1. nap:

prehydratio: 500 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

100 mg/m² carmustin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

25 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

220 mg/m² dacarbazin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

2. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

25 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

220 mg/m² dacarbazin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

3. nap:

prehydratio: 1000 ml NaCl

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron

25 mg/m² cisplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

220 mg/m² dacarbazin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

A carmustint csak az 1., 3. és 6. ciklusban alkalmazzák.

Referencia:

Del Prete et al. Cancer Treat Rep 1984;68(11),1403–1405.

Laphám daganatok

1. nap:

350 mg cemiplimab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

22. nap - 1. nap

4.20. AGYDAGANAT

Temozolomid

1–5. nap:

premedicatio: 8 mg ondansetron
150 mg/m² temozolomid po.

29. nap = 1. nap

Megjegyzés:

1. A Stupp protokoll részeként kemoirradiációt követően, ami alatt a gyógyszer dózisa 75 mg/m² minden sugárkezelési napon.
2. Megfelelő tolerancia esetén a 2. ciklustól a dózis 200 mg/m²-re emelhető.

Bevacizumab

1. nap:

10 mg/kg bevacizumab 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt

15. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Első alkalommal a bevacizumab lassabban, 90 perc alatt 500 ml NaCl-ban, későbbi alkalmakkor szövődménymentes előzmények után gyorsabban, 30 perc alatt adható.

4.21. ISMERETLEN KIINDULÁSÚ ÁTTÉTES DAGANAT (ACUP)

Carboplatin-paclitaxel

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
AUC 6 carboplatin 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
225 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 3 óra alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Kelly K et al. J Clin Oncol 2001;19(13):3210–3218.

Nivolumab

1. nap:

480 mg nivolumab 500 ml NaCl-ban 60 perc alatt

29. nap = 1. nap

Referencia:

Tanizaki J et al. ASCO 2020.

4.22. LÁGYRÉS Z DAGANATOK

Epirubicin-Ifosfamid

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron
60 mg/m² epirubicin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt
3000 mg/m² ifosfamid 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

2. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron
60 mg/m² epirubicin 250 ml NaCl-ban 30 perc alatt
3000 mg/m² ifosfamid 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

3. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron
3000 mg/m² ifosfamid 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

22. nap = 1. nap

Referencia:

Gronchi A et al. Lancet Oncol 2017;18(6),812–822.

Adriamycin

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron
75 mg/m² doxorubicin 250 ml NaCl-ban 1 óra alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Santoro A et al. J Clin Oncol 1995;13(7),1537-1545.

Adriamycin-Ifosfamid

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 16 mg ondansetron
50 mg/m² doxorubicin 250 ml NaCl-ban 1 óra alatt
5000 mg/m² ifosfamid 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1700 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

22. nap = 1. nap

Referencia:

Santoro A et al. J Clin Oncol 1995;13(7),1537-1545.

Pazopanib

naponta 2x400 mg pazopanib po.

Leiomyosarcoma és liposarcoma: Trabectedin

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
1.5 mg/m² trabectedin 1000 ml NaCl-ban 24 óra alatt

22. nap = 1. nap

Referencia:

Demetri GD et al. J Clin Oncol 2016;34(8):786–793.

Angiosarcoma: Paclitaxel

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
175 mg/m² paclitaxel 500 ml NaCl-ban 3 óra alatt

22. nap = 1. nap

Megjegyzés:

Az eredeti protokoll heti paklitaxelt alkalmazott.

Referencia:

Fata F. et al. Cancer 1999;86(10),2034–2037.

GIST

IMATINIB

naponta: 400 mg imatinib po.

SUNITINIB

naponta: 37.5 mg sunitinib po.

Ewing sarcoma: VIDE

1. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
2 mg vincristin 100 ml NaCl-ban 10 perc alatt
20 mg/m² doxorubicin 250 ml NaCl-ban 1 óra alatt
150 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
3000 mg/m² ifosfamid 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

2. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
20 mg/m² doxorubicin 250 ml NaCl-ban 1 óra alatt
150 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
3000 mg/m² ifosfamid 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

3. nap:

premedicatio: 1 mg/kg solumedrol, 8 mg ondansetron
20 mg/m² doxorubicin 250 ml NaCl-ban 1 óra alatt
150 mg/m² etoposid 500 ml NaCl-ban 1 óra alatt
3000 mg/m² ifosfamid 1000 ml NaCl-ban 2 óra alatt
1000 mg/m² uromitexan bolus 3x (0h, 4h és 8h-kor)

Referencia:

Ladenstein R et al. J Clin Oncol 2010;28(20):3284-3291.

4.23. CURATIV PROTOKOLLOK

A 4. fejezetben szervek szerint csoportosítva bemutattam a legfontosabb gyógyszeres daganatgátló kezeléseket. A curatív terápiás terv részét képező protokollok mindig a felsorolás elején szerepeltek. Végül két táblázatban összefoglalom a primer szisztémás kezelésként, illetve műtétet követő adjuváns kezelésként alkalmazható curatív célú protokollokat (4. és 5. táblázat).

A hepaticus metastasist adó colorectalis daganatok conversio kezelésének része a FOLFOX/FOLFIRI citosztatikus kezelés mellett cetuximab, panitumumab vagy bevacizumab adása RAS statustól függően. (A táblázatban helyhiány miatt nem tüntettem fel.)

Azokat a protokollokat, amelyek ezekben a táblázatokban nem szerepelnek, palliatív céllal lehet alkalmazni. A bemutatás sorrendjénél igyekeztem az előbbre való vonalakat előre helyezni, de a többféle szempontnak nem mindig tudtam megfelelni.

4. táblázat. Primer citosztatikus kezelések

Tripla negatív emlődaganat	docetaxel-carboplatin
HER2+ emlődaganat	AC + THP
ER+ emlődaganat	AC + T
Hólyagdaganat	cisplatin-gemcitabin
Himvessződaganat	TIP
Petefészek daganat	carboplatin-paclitaxel
Gyomordaganat	FLOT
Vastagbél daganat	conversios FOLFOX/FOLFIRI
Lágyrész	epirubicin-ifosfamid

5. táblázat. Adjuváns citosztatikus és immunkezelések

HER2- emlődaganat	AC + T paclitaxel-trastuzumab
HER2+ emlődaganat	AC + THP trastuzumab-emtansin
Csírsejtes daganat	BEP
Petefészek-daganat	carboplatin-paclitaxel-beva.
Tüdődaganat	platina bázisú kombináció
Gyomordaganat	FLOT
Vastagbél daganat	FOLFOX
Hasnyálmirigy-daganat	FOLFIRINOX
Melanoma malignum	nivolumab ± ipilimumab

4.24. NÉHÁNY GYAKORLATI MEGFONTOLÁS

A protokollokban a hígításhoz írt „NaCl” fiziológiás sóoldatot, vagyis 0,9%-os NaCl infúziót jelöl.

A premedicatióban az 1 mg/kg solumedrol 20 mg per os dexamethasonnal helyettesíthető.

A premedicatióban az ondansetron más serotonin antagonistával helyettesíthető.

Paclitaxel tartalmú kombináció premedicatiojában a pulmonologusok a következő sémát követik:

- A kezelés előtti estén 100 mg metil-prednisolon po.
- A kezelés napján 125 mg solumedrol, 1a suprastin, 1a famotidin iv.

Docetaxel tartalmú kombináció premedicatiojában a pulmonologusok a következő sémát követik:

- A kezelés előtti és utáni napon 2x32 mg metil-prednisolon po.

Pemetrexed tartalmú kombináció premedicatiojában a pulmonologusok a következő sémát követik:

- A kezelés előtti és utáni napon 2x20 mg metil-prednisolon po.

Kiegészítés a cisplatin infúzió készítéséhez:

- 100 mg összdózis felett a teljes adag kettéosztva két 500 ml-es palackban adandó

Kiegészítés a vinorelbin infúzió adásához:

- a vinorelbin infúzió adása után a vénák átmosása szükséges 250 ml NaCl-dal a phlebitis megelőzése céljából

Fényvédő burkolatban adandó gyógyszerek:

- carboplatin, cisplatin, dacarbazin, methotrexate, mitomycin

0.22 µm szűrős szereléssel adandó gyógyszerek:

- cabazitaxel, paclitaxel
- durvalumab, panitumumab, ramucirumab, trastuzumab-emtansin

1.2 µm szűrős szereléssel adandó gyógyszerek:

- ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab

5

A RUTIN SZÖVETTANI VIZSGÁLAT RÉSZEKÉNT ELVÁRHATÓ IMMUNHISZTOKÉMIAI ÉS GENETIKAI TESZTEK LISTÁJA

Annak eldöntéséhez, hogy egy adott szervi daganat esetében a hormongátló, a növekedési faktor ellenes vagy az immunstimuláns kezelések várhatóan hatásosak lesznek-e, a szövettani vizsgálat részeként különböző immunhisztokémiai és genetikai tesztek elvégzése szükséges.

Alább összefoglalom azokat a teszteket, amelyek egy adott szervi daganat legjobb kezelési stratégiájának meghatározásához elengedhetetlenek (*6. táblázat*). Az emlődaganat kivételével az egyéb vizsgálatok áttétes daganatokra vonatkoznak.

Ugyanakkor hangsúlyozom azt is, hogy amennyiben ezeket a teszteket elvégezték, akkor a sokgénés vizsgálatok csupán igen ritkán nyújtanak olyan többleteredményt, ami a betegség lefolyását érdemben változtató kezelési javaslatot tenne lehetővé.

Az itt fel nem sorolt szervi daganatok közül a tripla negatív emlődaganatokat és a lágyrész sarcomákat tartom olyan területnek, ahol a sokgénés vizsgálatok esetleg érdemi előnyt nyújthatnak.

Emlődaganat:

ER, PR, HER2, Ki67, BRCA

Petefészek-daganat:

BRCA

Tüdődaganat:

RAS, EGFR, ALK, ROS1, PDL1

Gyomordaganat:

HER2

Vastagbél-daganat:

RAS, BRAF, MSI/MSS

Neuroendokrin daganat:

Ki67

Melanoma:

BRAF

6. táblázat *A rutin szövettani vizsgálat részeként elvárható immunhisztokémiai és genetikai tesztek listája*

6

EGYÉB DAGANATGÁTLÓ HATÁSÚNAK MONDOTT SZEREK

A gyűjtemény az orvosi rendelésre hozzáférhető leggyakoribb daganatgátló gyógyszereket tartalmazza. Amennyiben néhány gyógyszer kimaradt a felsorolásból, azok alkalmazási helye a felsorolt gyógyszerek után következik vagy ritka daganat típusokra törzskönyvezték azokat.

Ezen kívül széles körben hozzáférhetőek orvosi rendelés nélkül saját kezdeményezésre vásárolható úgynevezett „kiegészítő kezelések”. Nem kívánom megnevezni ezeket, hanem azokat az indokokat szeretném felsorolni, amiért ezek a szerek annak ellenére kelendők, hogy semmilyen bizonyított daganatgátló hatással nem rendelkeznek.

A legfontosabb indok, hogy kiterjedt daganatos betegség esetén az első célkitűzés, a daganat eltávolítása és a beteg meggyógyítása nem mindig lehetséges. A betegek és a hozzátartozók, nem tudván elfogadni a sors révén rájuk nehezedő helyzetet, valamilyen kapaszkodót keresnek maguknak. (Az áttétes heredaganatos betegek között, akiket nagyon jó eséllyel meg tudunk gyógyítani, extrém ritka a kiegészítő kezelések alkalmazása a más, kisebb eséllyel gyógyítható áttétes daganatos betegekhez képest.)

A kiegészítő kezelés alkalmazását leggyakrabban nem is maga a beteg kezdeményezi, hanem valamelyik közeli hozzátartozója. Nem tudja másképp kifejezni együttérzését és segítő szándékát, valamilyen tablettá vagy csepp szedését javasolja jó tanácsként. Olykor egészen abszurd helyzetek állnak elő, mert a beteg a drágább, de jobb fájdalomcsillapító gyógyszerek megvásárlását nem vállalja, míg a reményt alaptalanul tápláló kiegészítő kezelésekre vagyonokat költ. Ha el tudnák fogadni a visszafordíthatatlan helyzetet, akkor a feleslegesen kiadott összegeket a betegek komfortjának biztosítására vagy a hozzátartozók ajándékozására is fordíthatnák.

Aki ma azzal hitegeti a jóhiszemű betegeket, hogy rátalált egy olyan növényi kivonatra, például búzacsírára vagy gombára, aminek korábban nem ismert daganatgátló hatása csodákra képes, az egyben megkérdőjelezi az Amerikai Rákkutató Intézet (NCI) évtizedekkel ezelőtti vizsgálatait. Akkor ugyanis mind megvizsgálták a búzánál és a közönséges gombáknál sokkal elvarázsoltabb növényeket is következetes rendszerességgel. Meglepő lenne, ha egy amatőr vegyész olyan eredményre jutna, ami elkerülte az intézet figyelmét. Ám ha mégis előfordulna ilyesmi, akkor is illene azokat a szigorú gyógyszerbiztonsági kutatásokat elvégezni, amik a törzskönyvezések feltételét képezik. Sajnos tudomásul kell vennünk, hogy előfordulhat az is, hogy szaktekintélyek hozzájárulnak némely hatástalan kiegészítő készítmény zavartalan forgalmazásához.

Kívánom, hogy betegeknek hatásos és biztonságosan alkalmazott daganatgátló kezelést adhassanak!



ONKOTEAM

A daganatos betegek kezelési stratégiája legtöbbször olyan összetett, hogy több szakterület (diagnosztika, onkológia, sugárterápia, sebészet stb.) képviselőinek egyetértésére van szükség a legoptimálisabb terv kiválasztásához. A bizottságot, ahol a döntéseket meghozzák, hamis angolsággal onkoteamnek nevezzük. Az onkoteamek működtetése révén az onkológia a legkonzultatívabb orvosi szakterületté vált. A jól működő onkoteamek mellett kiveszik a más szakterületeken általános hierarchikus döntéshozatali mód.

Mégis, a résztvevők szokásaitól függően, az onkoteam nagyon változatos formákat ölthet. Összegyűjtöttem azokat a szempontokat, amik az onkoteam eredményességét tapasztalatom szerint javítják.

- » A beteg nem vesz részt az onkoteamen. (A team döntéséről külön alkalommal a kezelőorvos tájékoztatja a beteget négy szemközt vagy hozzátartozói jelenlétében.)
- » Az érintett terápiás szakmák mindegyikét képviseli legalább egy szakorvos.
- » A terápiás szakmák képviselői jártasak a szakterületükön elvárható legjobb kezelési lehetőségekben.

- » A diagnosztikus szakmák képviselőinek nem szükséges minden alkalommal jelen lenniük, elég, ha szükség esetén konzultatív módon kapcsolódnak be a döntéshozatalba.
- » A beteg kórtörténetét a kezelőorvosa mutatja be. (Ha a kezelőorvos nem tud jelen lenni a megbeszélésen, akkor a bemutatással megbízza egy kollégáját, aki a történetet a szükséges mélységben megismeri. A bizottsághoz beküldött dokumentumok nem elegendőek jó döntés meghozatalához.)
- » A szövettani és staging eredmény rendelkezésre áll.
- » Az onkoteam helyiségben megfelelő méretű és minőségű képet biztosító vetítési technika működik. (A vetítő lehetőséget teremt radiológiai képek közös elemzésére. Továbbá szerencsés, ha a bizottsági vélemény, az onkoteam javaslat minden résztvevő számára látható módon megjelenik. A vélemény formálódásának láthatóvá tétele segíti a hozzászólásokat és a finomhangolást.)



HOMMAGES

Az Hôpital Saint Louis Párizs egyik legjelentősebb közösségi fenntartású onkohematológiai központja. Része a város legrégebbi kórházépülete, amit IV. Henrik idején, az akkori városfalon kívül, a fertőző betegek részére építettek, a minisztereknek szánt Fontainebleau-i kastély-épülettel egyező stílusban és hasonló méretben.

A Szent Lajos Kórházban gyógyította meg az első akut leukémiás gyermeket Jean Bernard. Az immunológiai laborban írta le a HLA antigéneket Jean Dausset, és itt végezte az első sikeres allogén csontvelő átültetést Georges Mathé.

Az általános onkológiai osztályon Jean-Louis Misset mellett dolgoztam. Neki köszönhető az oxaliplatin sikeres alkalmazása vastagbél-daganatos, és a trabectedin bevezetése lágyrész sarcomás betegeknél. Kivételes volt a hozzá irányított betegek változatossága.

A Saint Louis házi protokoll gyűjteményét vettem alapul a jelenlegi kiadvány összeállításához.

Győr legrégebbi kórház-épülete, a magyar ispita Széchényi György idején épült az idős és szegény emberek ápolására.

A Szentháromság Kórház Mária-Terézia ideje óta a Kossuth Lajos utcában állt. 1895-ben a város Petz Lajos igazgató kezdeményezésére a korszerűségnek megfelelő pavilonrendszerű kórházat építtetett, amit 1928-ig többször bővítettek. A kórházat édesapja után, 1922–1950-ig Petz Aladár vezette. Ennek az intézménynek az utóda a jelenlegi kórház, ami 1952-től, több lépésben, a jelenlegi helyszínen épült, és az ő nevét viseli.

Petz Aladár találmányának, a gyomorvarrógépnek továbbfejlesztett változata a mai napig világszerte alkalmazott sebészeti eszköz. Feltalálójuk révén a megyéhez köthetőek egyéb műtéti eszközök is, mint a Lumniczer-fogó, a Modrovich- és a Veres-tű. A kórház számos, nemcsak a sebészetre korlátozódó diagnosztikus és terápiás eljárás első magyarországi alkalmazásának a helyszíne volt. Közéjük tartozik a merev és a kapszulás endoscopia, a peritonealis dialysis és a streptolysis.

A kiadvány kórházunk névadója előtt is tisztelegni kíván.

**IRODALOM**

Kühr Thomas, Thaler Joseph:
Chemotherapy protocols, Innsbruck, 2019.

Marti Pierre, Raffoux Emmanuel:
Guide des protocoles du cancer, Nancy, 2011.

Trédaniel Jean:
Les médicaments du cancer, Paris, 2009.

chemoprotocols.eu

medscape.com

pharmindex.hu

Referenciák az adott protokollok mellett listázva

TARTALOM

1. Bevezető	8
2. A daganatok gyógyszeres kezelésének fejlődése	11
3. Daganatgátló gyógyszerek	17
3.1. Citosztatikumok	22
3.2. Hormongátló szerek	44
3.3. Érképződést gátló szerek	55
3.4. Növekedésifaktor-receptort gátló szerek	62
3.5. Egyéb enzimgátló gyógyszerek	72
3.6. Immunstimulánsok	73
4. Terápiás protokollok	77
4.1. Emlődaganat	80
4.2. prosztatadaganat	98
4.3. Hólyagdaganat	105
4.4. Vesedaganat	109

4.5. Hímvesződaganat	111
4.6. Csírasejtes daganat	112
4.7. Petefészek-daganat	116
4.8. Méhnyakdaganat	121
4.9. Tüdődaganat	123
4.10. Fej-nyaki daganatok	137
4.11. Nyelőcsődaganat	142
4.12. Gyomordaganat	143
4.13. Vastagbél-daganat	147
4.14. Hasnyálmirigy-daganat	157
4.15. Epeúti daganat	160
4.16. Máj-daganat	161
4.17. Neuroendokrin daganatok	162
4.18. Pajzsmirigy-daganat	166
4.19. Bőrdaganat	167

4.20. Agydaganat	172
4.21. Ismeretlen kiindulású áttétes daganat	173
4.22. Lágyrészdaganatok	174
4.23. Curatív protokollok	179
4.24. Néhány gyakorlati megfontolás	181
5. A rutin szövettani vizsgálat részeként elvárható immunhisztokémiai és genetikai tesztek listája	183
6. Egyéb daganatgátló hatásúnak mondott szerek	185
7. Onkoteam	187
8. Hommage	189
9. Irodalom	191

