

AZ AMERIKAI KLINIKAI ONKOLÓGIAI TÁRSASÁG 2021-ES KONGRESSZUSÁNAK LEGFONTOSABB ÚJDONSÁGAI

A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság (MKOT) idén is megszervezte az Update'21 rendezvényét, amelyen felkért szerzőink áttekintést adtak az ASCO-kongresszuson elhangzott legfontosabb kutatási eredményekről.

Padányi Péter¹, Nikolényi Alíz², Lengyel Zsuzsanna³, Ostoros Gyula⁴, Maráz Anikó⁵, Vajdics Tímea⁶, Tímár József⁷, Peták István^{8,9,10}, Lakatos Gábor⁶, Sipőcz István¹¹, Torday László⁵, Bégányi Nóra¹², Árokszállási Anita¹³, Végh Éva⁶

¹Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

²Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

³Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

⁴Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

⁵Szegedi Tudományegyetem, Onkoradiológiai Klinika, Szeged

⁶Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

⁷Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, 2. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

⁸Oncompass Medicine Hungary Kft., Budapest

⁹Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

¹⁰Department of Biopharmaceutical Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago

¹¹Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkológia, Győr

¹²Uzsoki Utcai Kórház, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Karának Oktató Kórháza, Budapest

¹³Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, Debrecen

AZ EMLŐRÁK ADJUVÁNS KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Padányi Péter

Az ASCO 2021-es konferenciáján lokális emlőrák kapcsán számos, klinikai gyakorlatot potenciálisan megváltoztató vizsgálati adat került bemutatásra.

Az egyik legfontosabb fejlemény a BRCA1 vagy BRCA2 gének csírasejtes, ismertén patogén mutációját vagy valószínűsíthetően patogén mutációját mutató betegség esetében történt: a kiegészítő adjuváns, 12 hónapos olaparibkezelés a betegségmentes túlélést szignifikánsan (három év IDFS: 85,9 vs. 77%) növelte az OlympiA vizsgálat (1) során; bár ez teljes túlélésbeli előnyben egyelőre nem manifesztálódott. Kiválóan tolerálható kezeléssről van szó, így minden bizonnyal újabb célzott kezeléssel fog kiegészülni a terápiás paletta.

Hasonlóképpen, gBRCA-mutáció esetén neoadjuváns monoterápia talazoparibbal klinikailag releváns pCR-rátákat (~49%, ezek összevethetők a historikus kemoterápia mellett látott adatokkal) értek el a NEOTALA fázis II study (2) alapján; késői eredményeit várjuk a vizsgálatnak.

Neoadjuváns durvalumab hozzáadása standard anticiklin- és taxántartalmú neoadjuváns kemoterápiá-

hoz szignifikánsan jobb patológiai komplett remisszió (pCR) (53 vs. 44%), illetve azzal korrelálva kedvezőbb hároméves invazív betegségmentes túlélés (invasive disease free survival – iDFS), távoli betegségmentes túlélés (distant disease free survival – DDFS) és teljes túlélés (overall survival – OS) eredményeket hozott magával, amely ugyancsak paradigmaváltást hozhat a tripla negatív betegségben (GeparNUEVO vizsgálat) (3).

Az ismertén kedvezőtlen prognózisú (neoadjuváns kezelést követően) reziduális tripla negatív emlőrák eddigi gold standard kezelésénél, a per os hat hónapos kapecitabinterápiánál nem bizonyult hatékonyabbnak a karboplatin/ciszplatin alapú adjuváns kemoterápia az EA 1131 vizsgálat (4) alapján, ezenfelül utóbbi jelentős toxicitásbeli hátránnyal járt, a vizsgálatot korán lezárták.

Az ADAPT HR-/HER2+ vizsgálat (5) során kemoterápiamentes protokollal (trastuzumab-pertuzumab) rosszabb pCR-arányokat láttak (34,4 vs. 90%) a paklitaxelt is tartalmazó protokollal összevetve, szelektálatlan populációban; felmerült azonban létjogosultsága kifejezetten HER2-érzékeny betegség esetén (HER2 3+), jövőbeli vizsgálatok során.

Végül, bár hazánkban az egyes új típusú multigénés vizsgálatok elérhetősége korlátozott, mind a MammaPrint (6), mind a Breast Cancer Index (7) kapcsán igazolódott prediktívásbeli haszon ezen metódusok kapcsán, annak eldöntésére, hogy kik profitálhatnak a kiterjesztett, 10 éves endokrin (aromatázinhibitor) terápiából. Az

eredmények alapján ez elsősorban a MammaPrint alacsony rizikócsoportú pácienseit jelenti. Fenti genomikai rizikócsoportokba történő tipizálás az NSABP-B42 vizsgálat betegpopulációjából bevont páciensek esetében történt meg.

Irodalom

1. *Tutt A, et al.* OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo) adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr18. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA1
2. *Litton J, et al.* Neoadjuvant talazoparib in patients with germline BRCA1/2 (BRCA1/2) mutation-positive, early HER2-negative breast cancer (BC): Results of a phase 2 study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr505. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.505
3. *Loibl S, et al.* Durvalumab improves long-term outcome in TNBC: results from the phase II randomized GeparNUEVO study investigating neoadjuvant durvalumab in addition to an anthracycline/taxane based neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr506. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.506
4. *Mayer I, et al.* A randomized phase III post-operative trial of platinum-based chemotherapy (P) versus capecitabine (C) in patients (pts) with residual triple-negative breast cancer (TNBC) following neoadjuvant chemotherapy (NAC): ECOG-ACRIN EA1131. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr605. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.605
5. *Harbeck N.* De-escalated neoadjuvant pertuzumab+trastuzumab with or without paclitaxel weekly in HR-/HER2+ early breast cancer: ADAPT-HR-/HER2+ biomarker and survival results. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr503. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl503
6. *Rastogi P, et al.* Utility of the 70-gene MammaPrint assay for prediction of benefit from extended letrozole therapy (ELT) in the NRG Oncology/NSABP B-42 trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr502. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.502
7. *Mamounas E, et al.* Breast Cancer Index (BCI) and prediction of benefit from extended aromatase inhibitor (AI) therapy (tx) in HR+ breast cancer: NRG oncology/NSABP B-42. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr501. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.501

AZ ÁTTÉTES EMLŐDAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Nikolényi Aliz

Az előrehaladott emlődaganatok kezelésével kapcsolatban ebben az évben publikált új eredmények többnyire az elmúlt években megjelent adatokat konfirmálják, valamint olyan alcsoport-analíziseket rögzítenek, amelyek tovább finomítják az egyes készítmények szerepét és pozícióját a terápiás stratégiában.

Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív áttétes emlőrák

A CDK4/6 gátlók helye és szerepe napjainkban már megkérdőjelezhetetlen a hormonreceptor- (HR-) pozitív, HER2-negatív áttétes emlődaganatok kezelésében mind endokrinszenzitív, mind endokrinrezisztens betegpopulációban.

Ebben az évben a PALOMA-3 és a MONALEESA-3 klinikai vizsgálatok frissített teljes túlélési (OS) eredményei kerültek bemutatásra.

A PALOMA-3 klinikai vizsgálatban megelőző endokrin terápian progrediáló betegeket randomizáltak palbociclib (PAL)+fulvesztrant (FUL) vagy placebo (PBO)+fulvesztrant terápiára. Medián 73,3 hónap utánkövetési idő után is megfigyelhető az OS-javulás a kombinációs kezelés mellett, HR: 0,806 [95%-os CI 0,654–0,994, p=0,0122] (1). Az öt éves OS-arány 23,3% [95%-os CI 18,7–28,2] volt PAL+FUL és 16,8% [95%-os CI 11,2–23,3] PBO+FUL esetén. A legtöbb alcsoportban az OS kedvezőbb alakult a PAL+FUL mellett, kivéve az endokrinrezisztens és a korábban előrehaladott betegség miatt kemoterápiában részesülő betegcsoport. A palbociclib-terápia hatékonysága függetlennek bizonyult az ESR1, PIK3CA és TP53 mutációs státusztól.

Dennis J. Slamon mutatta be a MONALEESA-3 klinikai vizsgálat updatelt túlélési eredményeit (2). A MONALEESA-3 klinikai vizsgálatban áttétes betegségükre maximum egy vonal endokrin terápian részesülő posztmenopauzás nőbetegek kaptak ribociclib (RIB)+fulvesztrant vagy placebo+fulvesztrant kezelést. A korábban kimutatott robusztus és klinikailag jelentős OS-előny a RIB+FUL-val öt éves utánkövetés után is fennmaradt, első és másodvonal esetén egyaránt, valamint minden vizsgált alcsoportban.

Egy új CDK4/6 gátló, a dalpiciclib is felkerült a palettára a DAWNA-1 fázis III study eredményeinek prezentálása kapcsán (3). A vizsgálatban olyan HR+, HER2-negatív előrehaladott vagy áttétes emlődaganatos betegeket kezeltek dalpiciclib (DAL)+fulvesztrant vagy placebo+fulvesztrant terápiával, akiknél a betegség a megelőző endokrin terápian progrediált. 361 beteget randomizáltak. Medián 10,5 hónap követéssel a DAL+FUL szignifikánsan javította a progressziómentes túlélést (PFS) a PBO+FUL-hoz képest. [15,7 hónap [95%-os CI 11,1–NR] vs. 7,2 hónap [95%-os CI 5,6–9,2] HR 0,427 [95%-os CI 0,31–0,58]; p<0,0001.] Emellett szignifikánsan hosszabb volt a kemoterápia alkalmazásáig eltelt idő is a kombinációs kezelés mellett. CDK4/6 gátlók jól ismert mellékhatásai léptek fel a DAL+FUL kezelés mellett, a végleges terápiafelfüggesztés aránya adverz esemény miatt igen alacsony volt [2,5% vs. 3,3%].

A BYLieve klinikai vizsgálat feltáró analízise igazolta, hogy a PIK3-gátló alpelisib hatékonysága független a megelőző CDK4/6 gátló terápia hosszától, amely arra enged következtetni, hogy CDK4/6 gátló rezisztens esetekben is hatékony lehet (4).

HER2-pozitív áttétes emlőrák

A HER2-pozitív áttétes emlődaganatok kezelésében HER2-gátló kezelés javasolt, legtöbbször kemoterápiával kombinálva, azonban a HR-pozitivitást is mutató HER2-pozitív daganatoknál a betegség kialakulásában és progressziójában szintén lényeges szerepet játszó endokrin útvonal iniciális gátlása HER2-gátlóval kombinálva logikus gondolat, amely megoldást jelenthet kemoterápiára nem alkalmas betegek esetében. A SY-SUCC-002 klinikai vizsgálat egy nyílt, III. fázisú, non-inferiority vizsgálat, amelyben tripla pozitív (HR-pozitív, HER2-pozitív) áttétes emlőrákos betegeknél, első vonalban vetették össze az endokrin terápia (ET)+trastuzumab kombinációt a kemoterápia (KT)+trastuzumab kezeléssel (5). Az intention-to-treat (ITT) populációban a medián PFS-ben nem volt szignifikáns különbség, 14,8 hónap [95%-os CI 12,8–16,8] volt a KT-csoportban és 19,2 hónap [95%-os CI 16,7–21,7] az ET-csoportban (HR 0,88, 95%-os CI 0,71–1,09; P non-inferiority <0,0001), a noninferioritás igazolódott. A feltárási analízis eredményei alapján az endokrin terápia+trastuzumabkezelés kedvezőbb azon betegek esetén, ahol a DFI >24 hónap, míg a kemoterápia+trastuzumabkezelés azokban az esetekben kedvezőbb, ahol a DFI <24 hónap. A kezeléssel összefüggő toxicitás aránya szignifikánsan magasabb volt a KT-csoportban.

A közelmúltban több készítményt is törzskönyvezett az FDA HER2-pozitív, áttétes emlődaganatok kezelésére, harmad- vagy többedvonásban. A terápiás lehetőségek szélesedésével párhuzamosan egyre nagyobb figyelem fordul a kifejezetten rossz prognózisú agyi áttétes betegcsoportra.

A PERMEATE egy multicentrikus, fázis II klinikai vizsgálat, amelyben agyi áttétes betegeknél vizsgálták az irreverzibilis pan-HER-gátló pyrotinib hatékonyságát és biztonságosságát kapecitabinnel kombinálva (6). A kezelés kifejezetten effektívnek bizonyult sugárkezelés-naiv agyi áttétes betegek esetén (ORR: 74,6% [95%-os CI: 61,6%–85,0%]; mPFS: 12,1 hónap [95%-os CI: 9,0–14,7]).

A DESTINY-Breast01 vizsgálat alcsoport-analízise igazolta, hogy stabil, kezelt agyi áttétes betegek esetében (n=24) trastuzumab-deruxtecan kezeléssel tartós szisztémás válasz érhető el, a klinikai kimenetel hasonló a teljes betegpopulációhoz (7). Az agyi áttétek vonatkozásában, az alacsony betegszám ellenére, kedvezők az eredmények, a 15 vizsgált betegből 7 beteg esetében parciális remisszió, 7 betegnél stabil betegség igazolódott.

Bemutatták a HER2CLIMB vizsgálat (tucatinib+trastuzumab+kapecitabin vs. placebo+trastuzumab+kapecitabin) frissített túlélési eredményeit 29,6 hónap után követés után (8). A hosszabb utánkövetés után is megmaradt a szignifikáns túlélési előny a tucatinib+trastuzumab+kapecitabin kezelés mellett, mOS 24,7 hónap [95%-os CI: 21,6–28,9] vs. 19,2 hónap [95%-os CI 16,4–21,4], HR: 0,73 [95%-os CI 0,59–0,90], p=0,004.

Tripla negatív áttétes emlőrák

A tripla negatív áttétes emlőrák kezelése napjainkban is komoly kihívást jelent, a targetek hiánya miatt a terápiás lehetőségeink szűkösek, kemoterápiával a betegek medián teljes túlélése 12–18 hónap. A közelmúlt klinikai vizsgálatainak eredményei alapján előrelépést jelentenek ennek a rossz prognózisú betegcsoportnak a kezelésében az immunterápiák, valamint egy új antitestgyógyszer-konjugátum, a sacituzumab-govitecan, azonban jelenleg is számos kérdés nyitott.

Az IMPassion-130 klinikai vizsgálat feltárási analízise arra a kérdésre keresi a választ, hogy a tumor mikro-környezete (TME) hogyan befolyásolja az atezolizumab (A)+nab-paclitaxel (nP) kezelés hatékonyságát (9). Elemezték az immunfenotípus (immun inflamált/kizárt/sivatag) és a molekuláris altípus (Burstein CCR 2015) prediktív szerepét. Javult a PFS A+nP mellett a PD-L1 pozitív immuninflamált és kizárt tumorokban, míg az OS csak a PD-L1 pozitív immuninflamált daganatokban. A PD-L1 pozitív BLIA (basal-like immun activated) és BLIS (basal-like immun suppressed) daganatoknál kedvezőbb a PFS az A+nP karon, míg az OS-előny csak a BLIA-daganatokra korlátozódik.

A FUTURE-C-PLUS fázis II klinikai vizsgálatban CD8-pozitív, immunmodulált fenotípusú (Fundan-klaszszifikáció) tripla negatív áttétes emlődaganatoknál vizsgálták első vonalban a famitinib (tirozinkináz-inhibitor, célpontok: VEGFR-2, PDGFR, c-kit)+kamrelizumab (anti-PD-1 monoklonális antitest)+nab-paclitaxel triplet kombináció hatékonyságát (10). Az objektív válaszaráta (ORR) az ITT-populációban (n=48 beteg) 81,3% [95%-os CI 70,2–92,3%]. A kilenc hónapos PFS-arány 60,2% volt [95%-os CI 43,2–77,3%].

A CONCEPT fázis II, nyílt, randomizált klinikai vizsgálatban HER2-negatív áttétes emlődaganatos betegeknél hasonlították össze első vonalban a hat ciklus háromheti kabazitaxelterápiát 18 ciklus heti paclitaxelkezeléssel (11). A kabazitaxelt a paklitaxellel összehasonlítva 146 PFS-esemény után a medián PFS 6,7 vs. 5,8 hónap volt (HR 0,84; 95%-os CI 0,60–1,18, P=0,3). Nem volt különbség az OS-ben sem, medián 19,3 vs. 20,0 hónap (HR: 0,94; 95%-os CI 0,63–1,40, P=0,7). A kabazitaxelkaron alacsonyabb volt a perifériás neuropathia aránya, és a betegek jobb életminőségről számoltak be.

Bemutatták az ASCENT klinikai vizsgálat eredményeit a 65 év feletti betegeknél (12). A sacituzumab-govitecan (SG) az orvos által választott monokemoterápiához viszonyítva szignifikánsan javította a PFS-t [7,4 vs. 2,4 hónap, HR 0,22; 95%-os CI 0,12–0,40] és OS-t [15,3 vs. 8,2 hónap, HR 0,37; 95%-os CI 0,22–0,64] a 65 év feletti betegcsoportban. A mellékhatások tekintetében nem volt szignifikáns különbség a 65 feletti és a 65 év alatti betegek között. Magasabb volt 65 év felett a dóziscsökkentés aránya az SG-karon, mint 65 év alatt (19% vs. 35%), de nem volt magasabb 65 év felett az SG-karon, mint a kontrollkaron (35% vs. 33%). A mellékhatás miatti

végleges terápiafüggesztések aránya 65 év felett és 65 alatt is alacsony volt (2% vs. 2%).

Összefoglalás

HR+, HER2-negatív áttétes emlőrák

- A PALOMA-3 és MONALEESA-3 klinikai vizsgálatok hosszabb utánkövetési eredményei megerősítették a fulvestrant+CDKi terápia előnyét első és másodvonalon egyaránt.
- Minden alcsoportban előnyösebb a kombinációs kezelés, beleértve a rosszabb prognózisú ESR1-, PIK3CA- és TP53-mutációt hordozó alcsoportokat is.
- A dalpiciclib hatékony CDKi fulvesztranttal kombinálva.
- A PIK3-gátló alpelisib+endokrin terápia hatékonysága független a megelőző CDKi-kezelés hosszától.

HER2-pozitív áttétes emlőrák

- Endokrin terápia+trastuzumab kombináció noninferior a KT+trastuzumab kezeléshez viszonyítva, kedvezőbb mellékhatásprofíllal, így egy észszerű terápiás opció kemoterápiára nem alkalmas betegek esetében. A feltáró analízis eredményei alapján, az endokrin terápia+trastuzumab kezelés kedvezőbb azon betegek esetén, ahol a DFI >24 hónap, míg a kemoterápia+trastuzumab kezelés azokban az esetekben kedvezőbb, ahol a DFI <24 hónap.
- Agyi áttétes betegek esetében egyre több adat elérhető a szisztémás kezelések intracranialis hatékonyságával kapcsolatban (tucatinib, trastuzumab-de-ruxtecan, pyrotinib).

Tripla negatív áttétes emlőrák

- Az immuninflammált fenotípus, valamint a BLIA molekuláris altípus prediktív az atezo+nab-paclitaxel kezelés hatékonyságára PDL1-pozitív esetekben.
- Az angiogenezis-gátló növelheti az immun+kemo terápia kombináció hatékonyságát.
- A kabazitaxel nem superior a wTAX-kezeléshez viszonyítva HER2-negatív áttétes emlőrákok első vonalas kezelésében, azonban kedvezőbb mellékhatásprofíllal rendelkezik.
- A sacituzumab-govitecan 65 év felett is biztonságosan alkalmazható, hatékony terápia.

Irodalom

1. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL)+fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1000. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000

2. Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL)±ribociclib (RIB). J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1001. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001
3. Xu B, Zhang Q, Zhang P, et al. Dalpiciclib versus placebo plus fulvestrant in HR+/HER2- advanced breast cancer that relapsed or progressed on previous endocrine therapy (DAWNA-1): A multicenter, randomized, phase 3 study. J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1002. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1002
4. Chia SKL, Ruiz-Borrego M, Drullinsky P, et al. Impact of duration of prior cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy on alpelisib (ALP) benefit in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) from BYLieve. J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1060. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1060
5. Yuan Z, Huang JJ, Hua X, et al. Trastuzumab plus endocrine therapy or chemotherapy as first-line treatment for metastatic breast cancer with hormone receptor-positive and HER2-positive: The sysucc-002 randomized clinical trial. J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1003. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1003
6. Yan M, Ouyang Q, Sun T, et al. Pyrotinib plus capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases (PERMEATE): A multicenter, single-arm phase II study. J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1037. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1037
7. Jerusalem GHM, Park YH, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases: A subgroup analysis of the DESTINY-Breast01 trial. J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr526. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.526
8. Curigliano G, Mueller V, Borges VF, et al. Updated results of tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB). J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1043. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1043
9. Emens LA, Goldstein LD, Schmid P, et al. The tumor micro-environment (TME) and atezolizumab+nab-paclitaxel (A+nP) activity in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): IMpassion130. J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1006. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1006
10. Chen L, Zhimin S, Wang Z, et al. Combination of famitinib with camrelizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for patients with immunomodulatory advanced triple-negative breast cancer (FUTURE-C-PLUS): A prospective, single-arm, phase 2 study. J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1007. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1007
11. Bahl A, Braybrooke J, Bravo A, et al. Randomized multicenter trial of 3 weekly cabazitaxel versus weekly paclitaxel chemotherapy in the first-line treatment of HER2 negative metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1008. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1008
12. Kalinsky K, Oliveira M, Traina TA, et al. Outcomes in patients (pts) aged ≥65 years in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr1011. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1011

A MELANOMA KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Lengyel Zsuzsanna

A molekuláris ismeretek és gyógyszeres kezelési lehetőségek bővülése jelentős változást hozott az elmúlt egy évtizedben a melanoma ellátásában. Korai stádiumokban változatlanul elsődleges a sebészi kezelés. Őrszemnyirokcsomó-pozitivitás esetén az irányelvek ma már a regionális nyirokcsomó blokkdisszekciójának rutinszerű elvégzése helyett adjuváns kezelés bevezetését javasolják előzetes mérlegelést követően. A melanoma-terápiának egyik új irányzata a reszekábilis, radiológiai/patológiai vizsgálattal igazolt regionális nyirokcsomó-érintettség esetén (IIIB, C stádium) neoadjuváns terápia alkalmazása. Az ilyen jellegű klinikai vizsgálatok eredményei igen biztatóak, akár két ciklus kombinált immunterápiát követően az indexnyirokcsomók jelentős részében, szövettani feldolgozás során „élő” tumorszövet nem volt kimutatható, így a blokkdisszekció elvégzésétől eltekintettek (Prado, OpacinNeo vizsgálatok). Ennek rutinszerű alkalmazásához azonban még további eredmények szükségesek.

Újdonságok az ASCO 2021-es évi kongresszusáról

Adjuváns kezelés reszekált III-as stádiumú melanomában

Az S1404-es vizsgálat eredményeit nagy várakozás övezte, mert a komperatív karon nem placebót kaptak a betegek az adjuvánsan egy évig adott pembrolizumabmal szemben, hanem két aktív szer valamelyikét: ipilimumab 10 mg/kg (három év kezelés) vagy magas dózisu interferon (HDI, egy év kezelés). A hároméves RFS értékszignifikánsan magasabb volt az egy évig pembrolizumabkezelésben részesülő betegcsoportban összehasonlítva a HDI- vagy Ipi-terápiát kapó populáció értékével (HR 0,740, 99,618% CI 0,571–0,958). OS-ben kimutatható szignifikáns előnyt, hasonlóan a többi adjuváns vizsgálathoz, itt sem tudtak kimutatni (1).

A nem reszekálható, III-IV-es stádiumú melanoma kezelése

A CHECKMATE 067-es vizsgálat hat és fél éves utánkövetéses eredményei továbbra is igazolták az első vonalban adott kombinációs immunterápia (nivolumab+ipilimumab) és monoterápiás nivolumab hatékonyságának előnyeit és tartós hatását a monoterápiás ipilimumabmal szemben. A medián OS kombinációs kezelés esetén

72,1 hó, nivolumab esetén 36,9 hó, míg az ipilimumabkaron mindössze 19,9 hó volt (2).

A fázis III-as COLUMBUS vizsgálat öt éves adatait Dummer és munkatársai ismertették. Az eredmények megerősítették az encorafenib+binimetinib kombináció első vonalban történő alkalmazásakor annak hosszú távú hatékonyságát BRAF-mutációval rendelkező melanomában. Az öt éves OS 34,7%, amely érték igen hasonló a többi BRAF+MEK inhibitor kombinációs kezeléséhez (3).

Az ABC fázis II-es vizsgálatban a nem kezelt, tünetmentes agyi metasztázisos betegek nivolumabot vagy nivolumab+ipilimumab kombinációs kezelésben részesültek. Az öt éves eredmények elemzésekor a nivolumab plusz ipilimumab (nivo+ipi) kezelésben részesülő csoportban a medián OS-t nem érték el, míg ez a nivolumabkaron 26,1 hó volt. Az intracranialis PFS 52% volt a nivo+ipi karon, a monoterápiás karon 14%. Összefoglalva: a kombinációs immunterápia agyi metasztázisos esetén magas aktivitást és tartós hatást igazolt (4).

A RELATIVITY 047-es vizsgálatban a terápianav betegek első vonalban az egyik karon mono nivolumab, a másik karon nivolumab+relatlimab (anti-LAG3 immunellenőrzőpont-antitest) adásában részesültek. A kombinációs karon a PFS 10,1 hó, a monoterápiás karon 4,6 hó volt. Egy évnél a PFS a kombinációs terápiánál 47,7%, monoterápia esetén 36%. A relatlimab hozzáadása a nivolumabhoz a medián PFS-értéket megdupláztta. A vizsgálatban a mellékhatásprofil a kombinációs karon jól kezelhető volt (5).

Amaria és munkatársai a nivolumab+relatlimab kombinációt neoadjuváns/adjuváns indikációban is vizsgálták. A vizsgálatban reszekábilis IIIB és IIIC stádiumú betegek kerültek bevonásra két ciklus nivolumab+relatlimab kezelést követően az indexnyirokcsomó eltávolításra került, majd a betegek adjuvánsan 10 ciklus kezelésben részesültek. A betegek 59%-ánál az első két ciklust követően patológiai komplett remisszió volt detektálható, ezeknél a betegeknel tartós PFS-t észleltek (6).

A klinikumban nagy gondot jelent a PD-1-inhibitor melletti progresszió esetén a további kezelés. Arance és munkatársai (7) arról számoltak be, hogy pembrolizumab+lenvatinib kombinációs kezelésnél (LEEP 0004 study) – PD-1-inhibitor adását követően – az objektív válaszadási ráta 21,4%. Azt találták, hogy az ORR azoknál volt a legmagasabb (33,3%), akik megelőzően anti-PD-1+anti-CTLA-4 kezelésben részesültek. Hatékonynak bizonyult PD-1 progressziót követően a lifileucel+autológ TIL terápia. Az objektív válaszadási rátája 36,4% volt, a betegek 81%-ánál (50/62) tumortömeg-csökkenés volt észlelhető (8).

A ritka melanomatípusok közül az ocularis melanoma kezelésében a tebentafusp [az első T-sejt-recep-

tor terápiás szer, bispecifikus fúziós protein) egy fázis III-as vizsgálatban egyértelműen jobb teljes túlélést biztosított a betegek részére, mint az egyéb vizsgálat által választott terápiás szer (dacarbazin, ipilimumab, PD-1-inhibitor). *Joshua* és munkatársai arról számoltak be, hogy tebentafusp mellett jelentkező progresszív betegség esetén is a betegek túlélése kedvezőbb, mint bármely egyéb, a kezelőorvos által választott készítménynél. A vizsgálati szer egyedüli hátránya, hogy a betegnél a HLA-A*02:01-expresszióknak kell jelen lennie, ez a kaukázusi rasszban körülbelül 50%-os (9).

Összefoglalva: A jelenleg közölt hosszú távú utánkövetéses vizsgálatok eredményei mind immun-, mind target terápiánál a gyógyszerek tartós hatékonyságát igazolta. Metasztatikus melanoma kezelésében új immunellenőrzőpont-gátló (anti-LAG3) bevezetése van a láthatáron PD-1-inhibitorral kombinálva. PD-1-inhibitor mellett kialakuló progresszió esetén több készítmény biztató válaszadási arányt mutatott. Metasztatikus ocularis melanoma esetében egy új készítmény, a tebentafusp adása elsőként, egyértelműen javította a betegek teljes túlélését.

Irodalom

1. Grossmann KF, Othus M, Patel SP, et al. Final analysis of overall survival (OS) and relapse-free-survival (RFS) in the intergroup S1404 phase III randomized trial comparing either high-dose interferon (HDI) or ipilimumab to pembrolizumab in patients with high-risk resected melanoma. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9501. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9501
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9506. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9506
3. Dummer R, Flaherty K, Robert C, et al. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9507. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9507
4. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9508. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9508
5. Lipson EJ, Tawbi HAH, Schadendorf D, et al. Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9503. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9503
6. Amaria RN, Postow MA, Tetzlaff MT, et al. Neoadjuvant and adjuvant nivolumab (nivo) with anti-LAG3 antibody relatlimab (rela) for patients (pts) with resectable clinical stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9502. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9502
7. Arance AM, de la Cruz-Merino L, Petrella TM, et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with advanced melanoma and confirmed progression on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Updated findings of LEAP-004. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9504. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9504
8. Larkin J, Sarnaik A, Chesney JA, et al. Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9505. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9505
9. Joshua AM, Baurain JM, Piperno-Neumann S, et al. Overall survival benefit from tebentafusp in patients with best response of progressive disease. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9509. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9509

ÚJDONSÁGOK AZ ONKOPULMONOLÓGIÁBAN A 2021-ES ASCO ALAPJÁN

Ostoros Gyula

Az utóbbi években a tüdőrák szisztémás kezelésében igen gyors fejlődés tapasztalható, az újabb és újabb immunterápiás lehetőségek mellett, csak az elmúlt évben, öt új célzott terápiás szer került befogadásra előrehaladott stádiumú nem laphámsejtes túlsúlyú döntően adenocarcinómában. Egy metaanalízis a befogadott első vonalas immun-monoterápia, illetőleg immun (IO)+kemoterápia hatékonyságát vetette össze PDL1 1-49% expresszió esetén. Az összevetés egyértelműen az IO+ kemoterápiás kombinált kezelés jobb hatékonyságát jelezte (medián túlélés: 14,5 vs. 21,4 hónap HR 0,68) (1). A CheckMate 227 vizsgálat négyéves adatait közzétették. A nivolumab+ipilimumab (IO+IO) kombinációs kezelés hatékonyságát vetették össze a korábbi standard platinabázisú kemoterápiás karokkal, PDL1-negatív és -pozitív nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) esetén, illetőleg PDL1-positív tumoroknál a nivolumab-monoterápiával, PDL1-negativitás esetén a nivo+kemoterápiás kombinációval. A négyéves követési periódusban az IO+IO kombináció a PDL1-expressziótól független hosszú távú hatékonyságot mutatott a kemoterápiával összevetve (29% vs. 18% PDL1-positív, 24% vs. 10% PDL1-negatív) (2). A CheckMate 9A vizsgálat kétéves adatait közzétették. Ebben a vizsgálatban metasztatizáló NSCLC esetén két indukciós platinabázisú kemoterápiával együtt adott, majd progresszióig alkalmazott nivo+ipi terápia hatékonyságát elemezték a platinabázisú kemoterápiához képest. A kétéves túlélési adatok továbbra is jelzik az IO+IO kezelés indukciós kemoterápiával szemben mutatott szuperioritását a platinabázisú kemoterápiához képest (két év után az OS-arány 38% vs. 26%). Az alcsoportelemzések szerint a legjobb hatékonyság a laphámsejtes PDL1-negatív betegeknél mutatkozott (3). A PACIFIC vizsgálat öt éves eredményeit is bemutatták. Itt a nem reszekábilis, lokálisan kiterjedt stádiumú betegeknél, amennyiben

a standard radiokemoterápiára nem progrediáltak, a konszolidációs durvalumabkezelés hatékonyságát vizsgálták placebóval összevetve. A durvalumab csoportban a betegek 42,9%-a, a placebocsoportban a betegek 33,4%-a élt öt éves követés után. A PFS-adatok is igen meggyőzőek (33,1% vs. 19%). A PACIFIC vizsgálat eredményei megerősítik, hogy a konszolidációs durvalumab hatékony és standard terápia radio-kemo terápia után lokálisan kiterjedt NSCLC fennállásakor (4). Az IMpower 010 fázis III-as vizsgálatban a korai stádiumú [reszekált I/B-III/A) betegek a standard adjuváns platinabázisú kemoterápia után tervezetten 16 ciklus atezolizumabot kaptak vagy követték őket. A betegeket többek között stádiumokra bontva, a PDL1-expresszió-szint arányát figyelembe véve stratifikálták, az elsődleges végpont a kiújulásmentes túlélés (DFS) volt, de fontos másodlagos végpontként az OS is szerepelt. A vizsgálat elsődleges végpontja teljesült, a DFS három év után 60% volt a vizsgáltai csoportban, míg 48,2% a követett betegekénél (HR 0,66), ezek az adatok a II-III/A stádiumú, PDL1-pozitív betegek vonatkoznak (5). A CheckMate fázis III-as vizsgálatban az I/B-III/A stádiumú betegekénél a neo-adjuváns adott nivo+ipi+platina bázisú kemoterápia vs. platinabázisú kemoterápia (három-három ciklus) esetén a reszekációs tüdőműtét kimenetelét elemezték, a vizsgálat elsődleges végpontja az eltávolított műtéti specimen patológiai feldolgozásakor létrejött komplett patológiai válasz aránya (pCR), a másodlagos végpontok közül kiemelném az úgynevezett „major pathological response” arányt (mPR), amely a daganatsejtek arányát 10%-nak vagy ennél kevesebbnek jelzi. A neo-adjuváns kezelések nem befolyásolták hátrányosan a sebészeti műtétek elvégezhetőségét, a perioperatív szövődmények sem szaporodtak meg. A pCR-arány az immun+kemo csoportban 24%, a kemoterápiás csoportban mindössze 2,2%. Az mPR 36,9% vs. 8,8%-nak bizonyult (6). A CodeBreaK100 fázis II-es vizsgálatban a KRAS G12C mutáns tüdőadenocarcinómák esetén a KRAS-gátló sotorasib hatékonyságát, biztonságosságát elemezték előrehaladott stádiumban megelőző szisztémás kezelések után másod- és többed vonalban (7). A terápiás válasz 37,1%, a betegségkontroll-arány 80,5% volt. A medián PFS 6,8 hónap, medián OS 12,5 hónapnak bizonyult. Azok a betegek, akik második vonalban kapták a sotorasibot, a válaszarány 39,6%-nak bizonyult, az mOS 17,7 hónap, akik első vonalban immunterápiában részesültek, a másodvonalas sotorasibkezelésre csaknem 70%-ban válaszoltak. E vizsgálat alapján az FDA néhány héttel ezelőtt a sotorasibot törzskönyvezte előrehaladott stádiumú KRAS 12C-mutáns NSCLC esetén megelőző szisztémás kezelés(ek) után, progresszió fennállásakor.

Irodalom

1. Akinboro O, et al. Outcomes of anti-PD-(L1) therapy in combination with chemotherapy versus immunotherapy (IO)

alone for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score 1-49%: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9001. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9001

2. Ares P, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 4-year update from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9016. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9016
3. Reck M, et al. First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) plus two cycles of chemotherapy (chemo) versus chemo alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two-year update from CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9000. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9000
4. Spiegel R, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15): abstr8511. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511
5. Wakelee HA, et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15): abstr8500. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8500
6. Spicer J, et al. Phase 3 comparison of high-dose once-daily (QD) thoracic radiotherapy (TRT) with standard twice-daily (BID) TRT in limited stage small cell lung cancer (LSCLC): CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15): abstr8505. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8505
7. Skoulidis F, et al. Overall survival and exploratory subgroup analyses from the phase 2 CodeBreaK 100 trial evaluating sotorasib in pretreated KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9003. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9003

AZ UROONKOLÓGIAI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI, 2021 – PROSZTATADAGANAT

Maráz Anikó

Nem metasztatikus hormonérzékeny, kasztrációszenzitív prosztatarák (nmCSPC)

D'Amico AV (absztrak 5011) ismertetett egy multicentrikus, nemzetközi, prospektív, randomizált trialt, amelyben 350, T1c-4N0M0 kedvezőtlen rizikójú prosztatarákos (PC) beteg részesült androgén deprivációs kezelés (ADT) és sugárterápia (RT) kombinációjában, vagy ezt kiegészítve docetaxel (DOC) (60 mg/m² q3 heti, három ciklusban az RT előtt) és 20 mg/m² heti DOC-ben az RT során. A DOCADT+RT-hez való hozzáadása nem javította a teljes túlélést (OS-t) a kedvezőtlen kockázatú PC-ben, de csökkentette az RT indukálta daganatok előfordulását a besugárzási mezőben (1).

Metasztatikus kasztrációszenzitív prosztatarák (mCSPC)

Áttétes hormonérzékeny betegek ADT-kezelése mellett DOC (különösen nagy volumenű betegségben CHAARTED-2014), abirateron (ABI) (magas rizikójú betegségben LATITUDE-2017), enzalutamid (ENZ) (bármely volumen vagy rizikó esetén, ARCHES 2019), vagy apalutamid (APA) (ugyancsak bármely volumen vagy rizikóban, TITAN-2019) hozzáadása javítja a betegeknél az OS-t és radiológiai progressziómentes túlélést (rPFS) a csak ADT-vel szemben, ahogyan kis volumen esetén a prosztata sztereotaxiás besugárzása is (STAMPEDE-2018). Újabb mHSPC-vizsgálatok alcsoportjaiban DOC utáni androgénreceptor-target (ART) kezelések hatására nem javult tovább az OS, bár kis esetszámú DOC-előkezelte beteg vett részt és nem erre voltak a studyk stratifikálva.

Fizazi és munkatársai (absztrakt 5000) a PEACE-1 fázis III vizsgálatban arra keresték a választ, hogy az ABI hogyan hat RT és/vagy DOC-kezeléssel együtt alkalmazva mHSPC-ben. 1173 beteg adatai alapján az ABI hatására kedvezőbb rPFS alakult ki minden alcsoportban a standard terápiával (SOC) szemben, függetlenül az RT vagy DOC használatától. A DOC és ABI mHSPC-ben történő egymás utáni alkalmazása nem zárja ki egymást, de addig nem válhat standarddá, amíg OS-eredmények nem kerülnek megerősítésre [2].

Agarwal és munkatársai (absztrakt 5001) a SWOG S1216 vizsgálatban az újabb hatásmechanizmusú, 17,20 lyase blokkoló androgén bioszintézisgátló TAK-700 (orteronel) hatásosságát elemezték LHRH-agonistával kombinálva mHSPC-ben, amely készítmény jelentősen javította az rPFS-t (47,6 vs. 23 hó), de nem javította az OS-t LHRH-agonista+bicalutamiddal szemben (81,1 vs. 70,2 hó). Fentiek alapján az orteronel várhatóan nem terjed el a PC kezelésében, bár kimagaslóan hosszú túlélést detektáltak mindkét karon [3].

Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák (mCRPC)

Az mCRPC-ben alkalmazott ART-DOC vagy DOC-ART után cabazitaxel optimális szekvenciális választás lehet a törzskönyvezési vizsgálatok alapján. *Hofman (ASCO 2020, absztrakt 5500) tavaly mutatta be az újszerűnek mondható béta-sugárzó lutécium-177 izotóppal jelölt prosztataspecifikus membránantigén (¹⁷⁷Lu-PSMA-617) theranosztikus kezelés fázis II eredményeit a TheraP (ANZUP1603) vizsgálatban [4].*

2021-ben Morris (absztrakt 5011) ismertette plenáris előadás keretében a VISION vizsgálatban a ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 izotópos kezelés fázis III eredményeit, 2L-3L-ban ART és DOC után 7,4 GBq 4 (6) ciklusban hathetente, ADT mellett alkalmazva, SOC kontrollkarral szemben. A beválogatott betegeknek legalább 1 db PSMA-pozitív laesiója volt, míg PSMA-negatív 1 cm feletti csont-

zsigeri góc és 2,5 cm-nél nagyobb nyirokcsomó kizáró tényező volt. 1179 beteget szűrtek, 87%-uk volt alkalmas a kezelésre. Elsődleges végpontokban a ¹⁷⁷Lu-PSMA hatására csaknem minden alcsoportban javult az rPFS 8,7 vs. 3,4 hónap, és OS 15,3 vs. 11,3 hónap, ahogyan kedvezőbb volt az ORR és PSA-válasz is. A ¹⁷⁷Lu-PSMA jól tolerálható, bár hatására több anémia, thrombocytopenia, szárazszáj-tünet és hányinger jelentkezett [5]. A ¹⁷⁷Lu-PSMA hatékony, új terápiás készítmény mCRPC-ben.

Gillessen (absztrakt 5002) ismertette a PEACE-3 study adatait, amelyben mCRPC-ben az ENZ és Ra223 kombináció hatására bekövetkező 2,5-szeres csonttörési kockázatot lehetett csontvédő szerekkel (BPA), biszofosfonát vagy denosumab alkalmazásával az eredeti monoterápiás érték alá szorítani [6].

Precíziós onkológia a prosztatarákok kezelésében – Ott vagyunk már?

2017-2018-ban kezdett a PC a genetikai tesztekkel pártájára kerülni, amikor az első PARP-gátlók PC indikációjú vizsgálati pozitív eredménnyel zárultak. Egyes genetikai eltérések esetén kedvezőbb tumorválasz és kimenetel detektálható mCRPC-ben. Napjainkban a homológ rekombinációs repair (HRR) szomatikus vagy germinális mutációja (köztük a breast cancer antigén, BRCA1,2) került leginkább fókuszba. A HRR-mutáció a PARP-gátlók biomarkerének tekinthető prosztatarákok esetén is. Az olaparib FDA-befogadása a PROFOUND klinikai vizsgálat alapján történt, amelyben DNS-hiba-javító (DDR) gének mutációjával rendelkező, ABI vagy ENZ mellett progrediáló mCRPC-s betegek két csoportjában mutatott az olaparib előnyt a kezelőorvos döntése szerint választott ART-kezeléssel szemben.

A rucaparib gyorsított FDA-befogadása a TRITON2 vizsgálat alapján történt, csak BRCA1- vagy BRCA2-mutációval rendelkező férfiak számára, akiknek betegsége ART- és DOC-kezelésen is progrediált. A vizsgálatban részt vettek többsége BRCA2-mutáns volt, akiknél a tumorválasz 45% volt. A PARP-gátlók újszerű, biomarker-alapú terápiás lehetőségek az mCRPC szekvenciális kezelésében, germline és szomatikus tesztekkel is javasolt.

További lehetőség az MSI-H vagy TMB-H prosztatatumorok esetén a pembrolizumab [7].

A precíziós gondolkodás előnyös, fontos mPC-ben. A készítmények előíratai alapján minimum ART és akár ART-DOC után javasolhatók, de a genetikai elemzés megkezdése hasznos és proaktív lehet már a korai fázisokban.

Irodalom

1. D'Amico AV, et al. Radiation and androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the management of non-metastatic unfavorable-risk prostate cancer: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5011. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5011

2. *Fizazi K, et al.* A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5000. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5000
3. *Agarwal N, Tangen C, Hussain MHA, et al.* SWOG S1216: A phase III randomized trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus TAK-700 with ADT plus bicalutamide in patients (pts) with newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) (NCT01809691). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abtr5001. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5001
4. *Hofman MS, Emmett L, Sandhu SK, et al.* TheraP: A randomised phase II trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (LuPSMA) theranostic versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: Initial results (ANZUP protocol 1603). *J Clin Oncol* 2020(Suppl38):abstr5500. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5500
5. *Morris MJ, De Bono JS, Chi KN, et al.* Phase III Study of Lutetium-177-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (VISION) 2021.39.15 suppl. LBA4 2021;39(Suppl15):abtrLBA4. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA4
6. *Gillesen S, Chhury A, Rodriguez-Vida A, et al.* Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Radium-223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: an updated safety analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(Suppl15):abstr5002. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5002
7. *Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al.* Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2798-2811. Presented Veda N Giri ASCO 2021

AZ UROONKOLÓGIAI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI, 2021 – VESERÁK, HÚGYHÓLYAGRÁK

Vajdics Tímea

Az elmúlt években az ASCO-n számos olyan klinikai vizsgálatot ismertettek, amely megváltoztatta a veserák kezelésében a korábbi klinikai gyakorlatot és ez a tendencia tovább folytatódott az idei konferencián. Az elnöki szekcióban mutatták be az első immunterápiával végzett pozitív fázis III vizsgálatot (KEYNOTE- 564) (1) veserák adjuváns kezelésében, nephrectomiát követően egy évig alkalmazott pembrolizumab 32%-kal csökkentette a kiújulás kockázatát. A szakértők azt jósolták, hogy a közeljövőben várhatóan ez lesz a standard kezelés a világos sejtes veserák adjuváns indikációjában.

Az első vonalas kezelések palettája ismét bővíthet egy újabb VEGF-gátló+immunterápia kombinációval, a lenvatinib+pembrolizumab várhatóan a közeljövőben

befogadásra kerül (jelenleg FDA Priority Review), a CLEAR vizsgálat (2) alapján (lenvatinib+pembrolizumab vs. lenvatinib+everolimus vs. sunitinib), az idei kongresszuson ismertették a vizsgálatból az életminőségre vonatkozó adatokat, a lenvatinib+pembrolizumab kombinációja a terápia életminőségre gyakorolt hatásának vonatkozásában jobb eredményeket mutatott, mint a másik két kar. Az axitinib+pembrolizumab kombinációja jelenleg törzskönyvezett (FDA) első vonalas indikációban, az idei ASCO-n bemutatták a KEYNOTE-426 vizsgálatból (3) a hosszú távú túlélési adatokat, ez az első olyan vizsgálat a kombinációs kezelések vonatkozásában, amelynél a teljes túlélésre vonatkozó eredményeket közzétették (42,8 hónap utánkövetés, medián OS: 45,7 hónap).

A másodvonalas kezelés egyelőre nem változik, a CANTATA fázis II vizsgálatban (4) cabozantinib+teleglanestat (glutaminázgátló) kombinációját hasonlították össze a cabozantinibbel (jelenleg standard másodvonalas kezelés), de ez a vizsgálat negatív eredménnyel zárult, a teleglanestat hozzáadása a cabozantinibhez nem javította a progressziómentes túlélést.

A hólyagdaganatok kezelésében az idei kongresszuson a fő hangsúlyt a lokális izominvazív hólyagdaganatok kezelése kapta, ezen belül is olyan új terápiás modalitásokat ismertettek, amelyekben a szervmegtartó kezeléseket helyezték előtérbe. A HCRN GU-257 fázis II vizsgálatban (5) a standard kemoterápiát (gemcitabin+ciszpaltin) nivolumabbal kombinálták, a vizsgálat elsődleges végpontja a klinikai komplett remisszió volt. Azokat a betegeket, akik komplett remisszióba kerültek, tovább követték és lokális kiújulás esetén végezték el a műtétet, az úgynevezett „halasztott cystectomiát”. Az immunterápia hozzáadásával 48% volt a klinikai komplett remisszió, az utánkövetés során a komplett remisszióba került betegek mindössze 21%-ánál észleltek lokális kiújulást. Egy másik fázis II vizsgálatban (6) a radiokemoterápiát kombinálták immunterápiával, hipofrakcionált sugárkezelés mellé gemcitabint alkalmaztak (heti két alkalommal), amelyet pembrolizumabbal egészítettek ki. Ez a kezelési stratégia is ígéretes eredményeket mutat, 59% volt a komplett remisszió, 89% az egyéves lokális kiújulásmentes ráta. Az IMMUNOPRESERVE-SOGUG vizsgálatban (7) pedig immunterápia kombinációját (durvalumab+tremelimumab) alkalmazták együtt sugárterápiával, amellyel 81%-os komplett remissziót értek el, a 12 hónap lokális kiújulásmentes túlélés 73% volt. Az izominvazív hólyagdaganatok kezelésében fent említett kezelésekkel ígéretes eredmények születtek a lokális kontroll tekintetében, de a hosszú távú túlélésre vonatkozó adatokat még nem ismerjük.

Az idei kongresszuson nem mutattak be olyan vizsgálatot, amely metasztatikus hólyagdaganatok első vonalas kezelését megváltoztatná. Egy fázis II vizsgálatban (8) ATR-inhibitort (berzosertib) adtak a standard kemoterápiához, ez a vizsgálat azonban negatív eredménnyel

zárult, a berzosertib nem javította a progressziómentes túlélést.

Végül fontos megemlíteni a KEYNOTE-052 (9) vizsgálatot, amely alapján törzskönyvezték a pembrolizumabot első vonalban a ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegeknek. A kongresszuson ismertették a hosszú távú túlélésre vonatkozó eredményeket. A vizsgálatban értékelték az eredményeket a PDL1-expresszió függvényében és azt találták, hogy magasabb PDL1-érték mellett hatékonyabb a kezelés. Az FDA 2021-ben szűkítette is az indikációt, a továbbiakban azoknál az eseteknél alkalmazható, amelyeknél a PDL1-érték >10%.

Irodalom

1. *Choueiri TK, et al.* Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-564 study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstrLBA5. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA5
2. *Motzer RJ, et al.* Health-related quality-of-life (HRQL) analysis from the phase 3 CLEAR trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4502. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4502
3. *Rini BI, et al.* Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4500. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4500
4. *Tannir NM, et al.* CANTATA: Primary analysis of a global, randomized, placebo (Pbo)-controlled, double-blind trial of telaglenastat (CB-839)+cabozantinib versus Pbo+cabozantinib in advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) who progressed on immune checkpoint inhibitor (ICI) or anti-angiogenic therapies. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4501. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4501
5. *Galsky MD, et al.* Phase 2 trial of gemcitabine, cisplatin, plus nivolumab with selective bladder sparing in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): HCRN GU 16-257. Siamak Daneshmand, Kevin G. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4503. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4503
6. *Balar AV, et al.* Pembrolizumab (pembro) in combination with gemcitabine (Gem) and concurrent hypofractionated radiation therapy (RT) as bladder sparing treatment for muscle-invasive urothelial cancer of the bladder (MIBC): A multicenter phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4504. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4504
7. *Del Muro, XG et al.* Phase II trial of durvalumab plus tremelimumab with concurrent radiotherapy (RT) in patients (pts) with localized muscle invasive bladder cancer (MIBC) treated with a selective bladder preservation approach: IMMUNOPRESERVE-SOGUG trial. *Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4505. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4505
8. *Pal SK, et al.* A randomized phase II study comparing cisplatin and gemcitabine with or without berzosertib in patients with advanced urothelial carcinoma. Amir Mortazavi, Matthew I. Milowsky, *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4507. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4507
9. *O'Donnell PH, et al.* First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial cancer (UC): Response and survival results up to five years from the KEYNOTE-052 phase 2 study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4508. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4508

ASCO 2021: TUMORBIOLÓGIA, PRECÍZIÓS MEDICINA

Tímár József

A 2021-es ASCO állítólag csöndes, kevés újdonsággal szolgáló konferencia volt. Az alábbiakban összefoglalom azokat az újdonságokat, amelyek miatt én egy kisebb fajta forradalom nyomaira bukkantam. Évtizedeken át a patológiai, genetikai és onkológiai tankönyvek vezető szövege volt az, hogy bár a RAS a leggyakrabban mutált onkogén emberi daganatokban, ezt nem lehet kihasználni, leginkább negatív prediktív szerepét lehet hasznosítani, de miután nem célozható gyógyszeresen, ezért az ilyen daganatok „orphan” státuszúak. Ez a dogma 2021-ben éppen az ASCO előtti napokban dőlt meg azzal, hogy az FDA törzskönyvezte tüdő-adenocarcinómában a Sotorasibet (Amgen Lumaras) G12C KRAS-mutáns daganatokban a CodeBreak fázis II/III vizsgálatok kiváló eredményei alapján. A történelmi esemény feletti örömben egy kis örömmel azzal vegyül, hogy a klinikai vizsgálatban szereplő más szövettani típusú G12C KRAS-mutáns daganatokban (vastagbélrák, hasnyálmirigyrák) a mutáns-specifikus inhibitor nem volt kellően hatékony, nem volt komplett remisszió, nagyon ritka volt a részleges remisszió vagy a stabil betegség a kezelt csoportban. Ennek egyik lehetséges magyarázata lehet az, hogy ez a mutációtípus vastagbélrákban csak úgynevezett mini driver, szemben a tüdőrákkal (1).

A G12C KRAS-mutáció messze a tüdő-adenocarcinómában a leggyakoribb (itt a KRAS-mutáció 35%), az összes KRAS-mutációk 40%-a, így 14-15%-os incidenciával lehet számolni hazánkban. Ugyanakkor ez a mutációtípus igen ritka vastagbél- vagy hasnyálmirigyrákban, vagy a nőgyógyászati daganatokban. A Sotorasibet szorosan követi a klinikai fejlesztésben az Adagrasib is (Mirati), érdekes lesz látni, hogy a tumoragnosztikusság vonatkozásában lesz-e változás. Az élen lévők egyfajta egyeduralmat élveznek, mivel több hasonló G12C-specifikus KRAS-inhibitor is elvérzett a kezdeti klinikai fázisban toxicitási problémák miatt.

A G12C-inhibitorok további klinikai fejlesztésének látható útja a különféle kombinációk alkalmazása: leggyakrabban az immunellenőrzőpont-gátlókkal való kombináció. Ebből a szempontból nagyon érdekes volt az a vizsgálat, amelyben 80 000 KRAS-mutáns daganatban elemezték a TMB, az MSI-státuszokat és a PDL1-protein-expressziót (2). A G12C-mutáns daganatokban a TMB magas státusz ~18%, szemben a többi KRAS-típus

10%-ával. Ugyanakkor érdekes, hogy a G12C-mutáció igen ritkán jár együtt MSI-státusszal [2,9%], szemben a többi mutációtípus 30%-ával. Végül megvizsgálták a G12C-mutáns daganatok PDL1-expresszióját is és sajnos az látszik, hogy ez igen ritka (~2%), szemben a többi mutációtípus 40%-ával.

A G12C-inhibitorok további lehetséges kombinációi a klinikai vizsgálatok alapján a BRAF- és/vagy MEK-inhibitorokkal való kombináció, ami triviális, mivel sok ilyen törzskönyvezett gyógyszer van már a klinikumban a különféle daganatok esetében [1].

A KRAS-ra vonatkozó sikeres klinikai fejlesztések a többi RAS-mutáns daganatot is az érdeklődés középpontjába teszi. Az NRAS-mutáció a melanómák 20, a vastagbélrákok és pajzsmirigyarákok 10-10%-ában mutáns, és eddig semmiféle célzott kezelés nem ismert. Egy korai fázis I vizsgálatban különféle NRAS-mutáns daganatokat, főleg Q61 típusú melanómákat vontak be, és a betegeket egy új BRAF-inhibitorral (belvarafenib) és MEK-inhibitorral (cobimetinib) kezelték. A kezdeti eredmények nagyon biztatók, mert az NRAS-mutáns melanómás betegek nagy jól reagáltak a kombinációs kezelésre, ami felveti a lehetőségét az ilyen típusú kombinációk széles körű tesztelésének NRAS-mutáns daganatokban [3]. Egy másik vizsgálat, amelyben MEK-inhibitor monoterápiát alkalmaznak, hasonló hatékonyságot jelez melanómában [4]. Hogy ez a megközelítés klinikailag releváns lehet a RAS-mutáns daganatokban, azt egy másik, sokkal nagyobb klinikai fázis III vizsgálat is igazolni látszik (MILO trial), amelyet alacsony gradusú serosus petefészekrákokban folytattak igen nagyszámú beteg bevonásával. Az eredmények igen biztatók, mert a KRAS- és az NRAS-mutáns daganatok sokkal jobban reagáltak a MEK-inhibitor (binimetinib) kezelésre, mint a vad típusú daganatok [5].

Végül nagyon érdekes újszerű megközelítés az úgynevezett prenilációgátló szerek alkalmazása RAS-mutáns daganatokban. Ezen klinikai kutatásokban az egyszer már elbukott farneziltranszferáz-inhibitorokat (FTI) vették újra elő. A 2000-es években széles körben tesztelték ezeket a szereket különféle daganatokban, amelyekben a RAS-, elsősorban a KRAS-mutáció gyakori. A klinikai sikertelenséget azzal magyarázták, hogy a RAS-fehérjék számára oly fontos farnezilációs membránkötődésnek hatékony alternatívája a geranilgeraniláció, amire az FTI-k nem hatottak. Igen ám, de ez az alternatív preniláció nem működik a HRAS-fehérje esetében, ahol kizárólagos a farneziláció. Ez a felismerés vezetett az FTI-k újrahazsnosításához. Ennek különös hangsúlyt adott az a tény, hogy 2020-ban az FDA törzskönyvezte az első FTI-t, igaz, egy gyermekkori progeriaszindrómában (lorlatinib). A HRAS-mutáció a legritkább RAS-mutáció emberi daganatokban: 10% incidencia a húgyhólyagrákban és a fej-nyaki laphámrákokban fordul elő. Egy új típusú FTI, a tipifarnib áll klinikai vizsgálat alatt monoterápiában a fenti két daganattípusban [1]. A kezdeti eredmények igen biztatók,

mert a sokszorososan előkezelt HRAS-mutáns fej-nyaki laphámrákos betegek esetében 55%-os ORR-t észlelnek, míg a húgyhólyagrákok esetében ez az érték 24% volt. Fontos az is, hogy ez utóbbi daganatban a HRAS vad típusú esetekben nem volt ORR [6].

Összefoglalva, látható, hogy a RAS-mutáns daganatok precíziós terápiájában forradalom zajlik, felfedeztek mutáns KRAS-specifikus klinikailag hatékony inhibitorokat, az NRAS-mutáns daganatokban a BRAF- és/vagy MEK-inhibitorok lehetnek hatékonyak, míg a HRAS-mutáns daganatokban a farneziltranszferáz-gátlók jöhetnek, amelyek az eljövendő évek klinikai kutatásainak jelentős terepei lehetnek.

Irodalom

1. Coleman N, Rodon J. Taking aim at the undruggable. 2021 ASCO Educational Book, e145-e152.2021.
2. Salem ME, et al. Landscape of KRASG12C, associated genomic alterations and interrelation with immuno-oncology (IO) biomarkers.
3. Sin SJ, et al. A phase IB trial of belvarafenib in combination with cobimetinib in patients with advanced solid tumors: interim results of dose-escalation and patients with NRAS-mutant melanoma of dose escalation. J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr3007. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3007
4. Wang X, et al. Efficacy of a MEK inhibitor HL-085 in Chinese patients with NRASm advanced melanoma. J Clin Oncol 2020;38(Suppl15):abstr10047. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10047
5. Grisham RN, et al. MILO-ENGOT-ov11 phase III study of binimetinib versus physicians choice of chemotherapy (PCC) in recurrent low-grade serous ovarian cancer (LGSOC). J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstr5519. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5519
6. Haddad RI, et al. The AIM-HN study: A pivotal study evaluating the efficacy of tipifarnib in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma with HRAS mutations. J Clin Oncol 2021;39(Suppl15):abstrTPS6087. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS6087

A PRECÍZIÓS MEDICINA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI – 2021

Peták István

Idén is fel kell tennünk a kérdést: „Ott vagyunk már?” A precíziós orvoslás esetében ez azt jelenti, hogy értjük-e már a daganatok biológiai törvényszerűségeit, molekuláris patomechanizmusát annyira, hogy ennek alapján fejlesszünk új, célzott terápiás lehetőségeket, majd ezeket személyre szabottan az adott beteg daganatának egyedi molekuláris eltérései alapján alkalmazzuk. Ehhez szükségünk van alapvető új daganatbiológiai ismeretekre a daganatok genetikai okairól, amelyek célpontként szolgálhatnak, valamint új molekuláris diag-

nosztikai módszerekre, új döntéstámogató informatikai eszközökre és új innovatív terápiás lehetőségekre.

1959 óta ismerjük az első daganat „driver” gént, a Bcr/Abl fúziós gént, amire ható első célzott gyógyszer, az imatinib klinikai vizsgálatát *dr. Brian Drucker* vezette. Ő kapta 2017-ben az ASCO Science in Oncology award-ját. Idén, 2021-ben ugyanezt az awardot egy másik fúziós gén felfedezője, *dr. Arul M. Chinnaiyan* kapta (1). Az ő nevéhez fűződik az a felismerés, hogy nemcsak hematológiai daganatokban, hanem szolid daganatokban is fontos szerepet játszanak a fúziós onkogének. Elsőként a TMRESS2-ERG fúziót írta le prosztatadaganatokban. Hasonlóan ahhoz, hogy a Bcr/Abl fúziós gének leukémiát okoztak a transzgenikus egerekben, az ERG fúzióival prosztatadaganatokat hoztak létre, ezzel bizonyítva az ERG onkogén „oki” szerepét egyes daganatok patomechanizmusában.

A kérdés most az, hogy tudunk-e célzott „oki” kezelést kifejleszteni erre az új célpontra. Az ERG egy transzkripciósi faktor, amit a jelenleg tipikusan kinázok gátlására használt kis molekula-hatóanyagokkal vagy monoklonális antitestekkel nem lehet gátolni. Ez egy nagyon nagy probléma, ami miatt a már ismert célpontoknak csak 20%-át tudjuk célba venni. *Dr. Chinnaiyan* ezért egy olyan új hatóanyagcsaládot javasolt, amit „PROTAC”-nak (proteolysis targeting chimera) neveznek. Ezek egyik vége a célfehérjéhez kapcsolódik, a másik része egy „linker”-rel összekötve egy ubiquitinligázhoz. A molekula ezért összeköti a ligázt és a célfehérjét. A célfehérje ubiquitinációja annak proteasomális degradációját eredményezi. Így tudunk „eltüntetni” célfehérjéket a daganatsejtekből. Az ERG esetében nem az ERG-t vették közvetlenül célba, hanem az ERG és az AR, FOXA1 onkogenikus transzkripciósi faktorok enhancer régióját is remodelláló (a kromatint átstrukturáló) SWI/SF (BAF) komplexet. A preklinikai eredmények nagyon biztatók, mert az új hatóanyag hatékony, de ugyanakkor teljesen specifikus a daganatsejtekre és nem toxikus. Ez a fejlesztés jól példázza a precíziós onkológia gyógyszerfejlesztési stratégiáját az alaputatástól a klinikai gyakorlatig.

Klinikai szempontból aktuális kérdés az, hogy a már klinikai gyakorlatban használt törzskönyvezett gyógyszereket tudjuk-e a precíziós onkológia elvei szerint, a célpont és patomechanizmus alapján a daganattípustól függetlenül, tumortípus és szövettanagnosztikus módon. Erre már vannak agnosztikusan törzskönyvezett terápiás lehetőségeink is, az NTRK-gátlók és a pembrolizumab esetében, de kérdés, megvalósítható-e, „fízibilis”-e, hogy a már forgalomban lévő hatóanyagok esetében törzskönyvezési vizsgálatokat szervezzenek az összes lehetséges daganattípusban. Ezért olyan módszerekre van szükségünk, amivel eldönthetjük az adott célpont vagy biomarker esetében, hogy a beteg daganattípusában is releváns-e egy más daganattípusban törzskönyvezett célzott gyógyszer.

Például gyakori dilemma, hogy BRCA 1/2 mutációt

hordozó betegben létrejött olyan daganatok esetében, ahol nem törzskönyvezettek a PARP-gátlók, van-e funkcionális relevanciája a BRCA-mutációk jelenlétének. Ennek a kérdésnek a megválaszolására *Murciano-Goroff* és munkatársai 861, BRCA-mutáns beteg daganatában olyan új BRCA-mutációkat kerestek, amelyek a platinaalapú és PARP-terápia után alakultak ki és helyreállították a BRCA funkcióját (reverz mutáció), ami másodlagos terápiareszisztenciát okozhatott. Amennyiben ilyen találtak, az azt mutatta, hogy a BRCA-mutáció funkcionálisan hozzájárult a daganat primer gyógyszer-érzékenységéhez (2). Ilyen mutációkat találtak például tüdődaganatokban és gastrooesophagealis daganatokban is, ami felveti a HRD (homológrekombináció-deficiencia) -alapú célzott terápiák alkalmazását, az emlő-, prosztata-, petefészek- és hasnyálmirigy-daganatokon túl további daganattípusokban is. Például a BRCA- és BRAF-mutációkat egyaránt hordozó vastagbél-daganatok is reagáltak PARP-gátlókra (3).

A célpontalapú agnosztikus terápiás lehetőségeket keresi a MyPathway platform klinikai vizsgálat is. Az ennek keretében végzett MyPathway HER-2 „basket” fázis II vizsgálatban 258, HER-2-overexpresszált és amplifikált, különböző szöveti eredetű daganatban szenvedő betegeket kezeltek trastuzumab/pertuzumab kombinációval (4). Jelentős terápiás válaszokat értek el több különböző daganattípusban, amelyben a HER-2-gátló terápiák jelenleg nem regisztráltak. Fontos megállapítás volt az is, hogy a KRAS-mutációk esetében viszont gyakorlatilag nem volt terápiás válasz megfigyelhető. Az objektív terápiás válasz (RR) a KRAS vad típusú vastagbél-daganatokban 30,9%, hasnyálmirigy-daganatokban 33,3%, epeúti daganatokban 25,7%, nem kissejtes tüdődaganatokban 23,9%, a nyálmirigydaganatokban pedig 63,6% volt (4).

A molekuláris diagnosztika területén kiemelten sok tanulmány foglalkozott a liquid biopsziából végzett molekuláris profilvizsgálatok klinikai használhatóságával. Nem kissejtes tüdődaganatokban azt találták, hogy a keringő szabad, daganateredetű ctDNA NGS-vizsgálatával kimutatott célpontokra adott kezelések ugyanolyan hatásosak voltak, mint a szövétmintákon végzett vizsgálatok eredményére alapozott kezelések (5). A vastagbél-daganatok esetében meghatározták a különböző szervekbe adott áttétek esetében a vérben található ctDNA-mennyiségeket (6). Megállapították, hogy a tüdő- és peritoneummetasztázisok esetében alacsonyabb a daganateredetű ctDNA allélfrekvenciája. A TMB (tumor mutation burden) esetében azt találták, hogy a ctDNA vizsgálatával magasabb TMB-értékeket lehet találni, de ezek korrelálnak az immunterápiák hatékonyságával (7). A liquid biopsziából végzett NGS alkalmas volt az EGFR-gátló osimertinibre kialakuló másodlagos rezisztenciát okozó RET-fúzió kimutatására, ami alapján a beteg sikeres RET-gátló kezelést kapott (8).

Tavaly publikálták a ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium eredményeit (9). A vizs-

gálat akkor megmutatta, hogy a betegek 30%-a hordoz olyan driver genetikai eltérést, ami nem a kódoló régióba esik, ezért csak WGS-sel, teljesgenom-vizsgálattal kimutatható. Idén az ASCO-n már két csoport is bemutatta WGS-vizsgálattal a klinikai gyakorlatban szerzett tapasztalatait [10, 11].

Az idei ASCO is világosan mutatja, hogy még „nem érkeztünk” meg teljesen, de ismét közelebb kerültünk ahhoz, hogy egyre több beteget, személyre szabottan, a beteg egyedi molekuláris profilja alapján, sikeresen kezelhessünk.

Irodalom

- Chinnaiyan AM. Science of Oncology Award and Lecture, ASCO, 2021
- Murciano-Goroff YA, Schram AM, Rosen E, Janjigian YY, Berger MF, Donoghue M, Bandlamudi C, Drilon AE. BRCA reversion mutations in a pan-cancer cohort to reveal BRCA-dependence in select noncanonical BRCA-mutant histologies. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3012. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3012
- Cannon TL, Randall J, Sokol E, Alexander S, Wadlow RC, Barnett D, Rayes D, Deeken JF, Nimeiri H, McGregor K. Concurrent BRAFV600E and BRCA mutations in microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC): Prevalence and case series of mCRC (pts) with prolonged overall survival (OS). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3561. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3561
- Meric-Bernstam F, Hainsworth J, Bose R, Burris HAIII, Friedman CF, Kurzrock R, Swanton C, Wang Y, Levy J, Schulze K, Price R, Patel A, Sweeney C. MyPathway HER2 basket study: Pertuzumab (P)+trastuzumab (H) treatment of a large, tissue-agnostic cohort of patients with HER2-positive advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3004. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3004
- Page RD, Drusbosky L, Dada HI, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, Villalona-Calero MA, Odegaard JI, Lanman RB, Papadimitrakopoulou V, Leighl NB. Clinical outcomes for plasma-based comprehensive genomic profiling versus tissue testing in advanced lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr9027. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9027
- Bando H, Nakamura Y, Taniguchi H, Shiozawa M, Yasui H, Esaki T, Ohta T, Denda T, Satoh T, Yamazaki K, Sunakawa Y, Kato T, Goto M, Yuki S, Nishina T, Oki E, Shinozaki E, Matsuhashi N, Hata M, Yoshino T. Impact of a metastatic site on circulating tumor DNA (ctDNA) analysis in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2021;39(suppl15):abstr3554. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3554
- Sturgill E, Misch A, Jones C, Luckett D, Fu X, Jones SF, Burris HAIII, Spigel DR, McKenzie AJ. Concordance of blood and tissue TMB from NGS testing in real-world settings and their ability to predict response to immunotherapy. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr2540. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2540
- Kim L, Chae YK, Jung CM, Lee AD, Yu E. Addition of selpercatinib to overcome osimertinib resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC) with acquired RET fusion detected in ctDNA at very low allele frequency. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3046. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3046
- ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 2020;578(7793):82-93. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6>. Epub 2020 Feb 5.
- Samsom K, Monkhorst K, Schipper LJ, Roepman P, Bosch LJW, de Bruijn E, Riethorst I, Schoenmaker L, Van Der Kolk L, Buffart T, van der Hoeven JJM, Cuppen E, Voest EE, Meijer GA. Feasibility of whole-genome sequencing in routine clinical practice. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3013. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3013
- Shukla N, Levine M, Gundem G, Spitzer B, Gutierrez-Abril J, Bouvier N, et al. Feasibility and clinical utility of cancer whole genome and transcriptome sequencing for pediatric and young adult solid tumors. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3063. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3063

A VASTAGBÉLDAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Lakatos Gábor

A 2021-es ASCO-kongresszuson vastagbél- és végbél-rák kezelésével kapcsolatban olyan eredmény, amely alapvetően módosítaná a napi rutin klinikai gyakorlatot, nem hangzott el. Az új eredmények többségében a meglévő terápiás gyakorlatot finomítják, a meglévő tudásunkat bővítik, módosítják.

A végbélrákkal kapcsolatban az elmúlt évek kiemelt témája a szervmegtartás kérdése. Ebben az esetben a neoadjuváns célú onkoterápiát követően nem történik reszekciós műtét, a betegeket csupán szorososan utánkövetik. A NEO vizsgálatban korai stádiumú (cT1-3, N0) betegség esetén neoadjuváns kemoterápiát követően transanalis endoszkópos műtétet végeztek, majd a jól reagáló betegcsoportban (ypT0, ypT1) alkalmazták a „watch and wait” stratégiát. Kedvező eredményeket láttak, a szervmegtartás aránya 57% volt a stratégia alkalmazásával [1].

A szervmegtartással kapcsolatos egyik legfontosabb kérdés, hogy hogyan válasszuk ki azokat a betegeket, akiknél elegendő az utánkövetés. Az OPRA vizsgálatban a neoadjuváns terápiát követően nyolc héttel elvégzett endoszkópos értékelés erős összefüggést mutatott a hároméves szervmegtartás és betegségmentes túlélés esélyével [2]. A szervmegtartás rutinszerű alkalmazásához ugyanakkor tisztázni kell a klinikai remisszió pontos kritériumait, az optimális neoadjuváns terápiát, a hosszú távú morbiditást és életminőségi mutatókat.

Kiemelten foglalkoztak a fiatalkori (50 évnél korábban jelentkező) colorectalis rákkal, amelynek gyakorisága évtizedek óta nő. Az IDEA vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy a fiatalabb korosztályban gyakoribbak a kemoterápiával összefüggő emésztőszervi mellékhatások, míg a vérképző szervek nem. Ezek a betegek több, intenzívebb kezelésben részesültek szemben az átlagos korosztályú csoporttal, ez azon-

ban nem társult a terápia kedvezőbb hatékonyságával. Hároms stádiumú betegség magas kockázatú csoportjában mind a betegségmentes túlélés, mind a tumor-specifikus mortalitás elmaradt az idősebb korosztály eredményeitől (3).

Metasztatikus betegség esetén mind több molekuláris alcsoportot azonosítanak, amely hatékonyan kezelhető célzott szerrel. Mikroszatellita-instabil betegségben a KEYNOTE 177 vizsgálat végső eredményei alapján törekedni kell immunterápia alkalmazására, mert az kedvező hatékonysággal társul lényegesen kevesebb mellékhatás árán a kemoterápiával összevetve (4). Her2-pozitív betegség (HER2 immunhisztokémia 3+/HER2 immunhisztokémia 2+ és FISH-pozitív) esetén a HER2-gátlók hatékonyságát egyre több adat igazolja. A kongresszuson a trastuzumab+deruxtecan kedvező hatékonyságáról számoltak be (5). Fontos prospektív, randomizált eredményt mutattak be a BRAF-mutáns betegek első vonalú kemobiológiai terápiájával kapcsolatban, amely megerősítette az eddigi gyakorlatot a bevacizumab és a triplet kezelés alkalmazásával kapcsolatban (6). Szintén prospektív tanulmányban igazolták a keringő tumor-DNS-meghatározás értékét az EGFR-gátló terápia visszaadásának (rechallenge) javítására (7).

Bár az eddigi gyakorlatot nem változtatják meg, fontos új eredményeket közöltek a fenntartó terápiával kapcsolatban is. További vizsgálatok szükségesek a nyitott kérdések tisztázására: 1. Befolyásolja-e az indukciós kezelésre adott válasz a fenntartó kezelés indikációját? 2. Kinél érdemes a fenntartó terápiát célzott szerrel kiegészíteni? 3. Milyen típusú célzott kezelés preferálandó? (8, 9).

Irodalom

1. *Kennecke HF, et al.* CCTG CO.28 primary endpoint analysis: Neoadjuvant chemotherapy, excision and observation for early rectal cancer, the NEO trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3508. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3508
2. *Thompson H, et al.* Survival and organ preservation according to clinical response after total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer patients: A secondary analysis from the organ preservation in rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3509. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3509
3. *Fontana E, et al.* Early-onset stage II/III colorectal adenocarcinoma in the IDEA database: Treatment adherence, toxicities, and outcomes from adjuvant fluoropyrimidine and oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3517. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3517
4. *André T, et al.* Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3500. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3500
5. *Yoshino T, et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results from a phase 2, multicenter, open-label study (DESTINY-CRC01). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3505. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3505
6. *Stintzing S, et al.* Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3502. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3502
7. *Sartore-Bianchi A, et al.* Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3506. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3506
8. *Adams R, et al.* Oral maintenance capecitabine versus active monitoring for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who are stable or responding after 16 weeks of first-line treatment: Results from the randomized FOCUS4-N trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3504. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3504
9. *Modest DP, et al.* Maintenance therapy with 5-fluorouracil/leucovorin (5FU/LV) plus panitumumab (pmab) or 5FU/LV alone in RAS wildtype (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) – the PANAMA trial (AIO KRK 0212). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr3503. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3503

A NYELŐCSŐRÁK, A GYOMORTUMOROK ÉS A GIST KEZELÉSÉNEK 2021-ES AKTUALITÁSAI

Sipőcz István

Úgy gondolom, hogy csakúgy, mint az elmúlt évben, a hazai napi gyakorlatot rövid távon megváltoztató eredményről egyik daganatfajtában sem számoltak be, de a tavalyi évhez képest lényegesen több az újdonság. Hosszabb távon viszont valószínű, hogy a leközlött eredmények megváltoztathatják a standard kezelési módokat mind nyelőcső-, mind gyomorrákban.

Nyelőcsőrakban több nagyobb vizsgálatot ismertettek laphámrákban és adenocarcinómában egyaránt. A GEJ-tumороkat általában bevonták a vizsgálatokba.

Az első fontos nagy fázis III vizsgálat a CheckMate 648 study, ahol nyelőcső-laphámrák első vonalbeli kezelésében hasonlították össze a kombinált immunterápiát (ipi-nivo) és az immunterápia (nivo)+ kemoterápia (DDP-5-FU) kezelést a hagyományos kemoterápiával. A legjobb eredmény az immun-kemo kombinációval volt, de az IO-IO kar is szignifikánsan jobb volt a hagyományos kemoterápiánál, főleg PDL-1-pozitív esetekben. Az eredmények alapján lehetséges új standard kezelésnek tartják a szerzők mind az IO-IO (ipi-nivo), mind a kemoterápia+nivo kombinációt (1).

A következő fázis III vizsgálat az ESCORT-1 study, ami az előző vizsgálatához szinte mindenben hasonlít, kivéve, hogy tisztán immunterápiás kar nem volt. Nyelőcső-laphámrákban hasonlította össze a kemoterápia (paclita-

xel-cisplatin)-immunterápia kezelést a kemoterápiával első vonalban. Camrelizumabot használtak immunterápiaként, ami egy PD-1-inhibitor. A vizsgálati kari teljes túlélés megegyezik az előző vizsgálatban mérttel a kemo-immun karon. A szerzők szerint új standard kezeléssé válhat a camrelizumab-kemo kombináció előrehaladott nyelőcső-laphámrákban (2).

A következő nagyon jelentős vizsgálat a CheckMate 577 study, ahol neoadjuváns kemoradioterápiát és műtétet követően az egy évig adott nivolumabot hasonlították össze placebóval. Reszekábilis, II-III. stádiumú nyelőcsőrákos és GEJ-tumoros betegeket vontak be, a szövettan lehetett adenocarcinoma és laphámrák is. A medián betegségmentes túlélés megduplázódott a vizsgálati karon, egyértelműen szignifikáns volt (22 vs. 11 hónap). Ezek alapján a szerzők joggal tarthatják új standardnak a kezelést, kérdés, hogy a perioperatív kemoterápiát kapó betegekre mennyire alkalmazhatók az eredmények (3).

Érdekes vizsgálat volt a NEO-AEGIS study, ami a neoadjuváns CROSS-sémát hasonlította össze a perioperatív kemoterápiával nyelőcső- és GEJ-adenocarcinomban. A vizsgálat alapján kimondható (bár nem ez volt a cél), hogy ebben a betegcsoportban a perioperatív (FLOT) kemoterápia egyenértékű a preoperatív radioke-moterápiával (4).

Az eredmények alapján mind előrehaladott nyelőcső-laphámrákban (különösen PDL-1-pozitív esetben), mind neoadjuváns radiokemoterápiát és műtétet követő adjuváns kezelés esetében a nivolumab adása a jövőben szóba jöhet. Az is kiderült, hogy nyelőcső-adenocarcinomban a perioperatív kemoterápia is opció lehet.

Direkten a GEJ-tumороkat célzó fontos vizsgálatról nem számoltak be, így kezelésük nem változott a tavalyi évhez képest.

Gyomorrákban is közöltek új immunterápiás vizsgálatot, ami alapján az FDA befogadta a kezelést, ezenkívül hosszú évek után HER-2-pozitív gyomorrákban is vannak újdonságok.

Az immunterápiás vizsgálat a CheckMate 649 study, ami gyakorlatilag a 648-as vizsgálat ikertestvére, előrehaladott nyelőcső-, GEJ- és gyomor-adenocarcinoma első vonalbeli kezelésére vonatkoztatva. Az immun (nivolumab)+kemoterápia (Folfox/Xelox) versus kemoterápiás eredményeket ismertették, az I-O/I-O karét nem közölték. A vizsgálat alapján a CPS 5 feletti betegeknél volt igazán szignifikáns különbség az immunterápiás kar javára, a vizsgálat azonban az összes betegre is pozitív volt. Az eredmények alapján a HER-2-negatív gyomorrák új standard kezelésének tartják a kombinációt a szerzők (5).

HER-2-pozitív gyomorrákban ismertették a fázis II PANGEA studyt, ahol a TML mintájára a kemoterápiát cserélték ki a biológiai terápia (trastuzumab) megtartásával, nagyszerű (25 hónapos teljes túlélés) eredményekkel (6). Új szerként HER-2-pozitív gyomorrákban megjelenhet a trastuzumab-deruxtecan harmadvonal-

beli kezelésként a Destiny Gastric01 vizsgálat alapján (FDA-befogadás 2021 januárjában megtörtént) (7). És végezetül meg kell említeni, hogy a Keynote 811 vizsgálat kiváló válaszadási eredményei alapján az FDA 2021 májusában befogadta a pembro+trastuzumab+kemo (DDP/5-FU vagy Xelox) kombinációt HER-2-pozitív gyomorrákban első vonalbeli kezelésre (8).

A fentiek alapján a nyelőcsőhöz hasonlóan a jövőben változhat a gyomortumor első vonalbeli kezelése mind HER-2-negatív, mind -pozitív esetben, immunterápia hozzáadásával. HER-2-negatív esetben elsősorban CPS 5 feletti daganatok esetén érdemes immunterápiát adni. HER-2-pozitív esetekben harmadvonalbeli kezelésként beléphet új szerként a trastuzumab-deruxtecan.

GIST esetében az eddigi kezelést befolyásoló eredményt nem közöltek, marad minden a régióban.

Irodalom

1. *Chau I, et al.* Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstrLBA4001. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA4001
2. *Xu R, et al.* ESCORT-1st: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of camrelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with untreated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4000. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4000
3. *Kelly RJ, et al.* Adjuvant nivolumab (NIVO) in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): Expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 577. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4003. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4003
4. *Reynolds JV, et al.* Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4004. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4004
5. *Moehler MH, et al.* First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo in advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy and safety data from CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4002. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4002
6. *Catenacci DVT, et al.* Personalized ANTibodies for GastroEsophageal Adenocarcinoma (PANGEA): Primary efficacy analysis of the phase II platform trial (NCT02213289). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl4):abstr356. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.356
7. *Yamaguchi K, et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Final overall survival (OS) results from a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY-Gastric01). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4048. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4048
8. *Janjigian YY, et al.* Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4013. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4013

MÁJ, PANCREAS, NET

Torday László

Az irreszekábilis biliaris tumorok (BTC) kezelésében ma az első vonalas standard a gemcitabin-ciszplatin (GemCis) kombinációs kemoterápia. Az ezen való progressziót követően nincs egyértelműen elfogadott másodvonalbeli terápia, bár mind a FOLFQX, mind pedig a FOLFIRI vonatkozásában rendelkezünk kredibilis adatokkal, és számos célzott terápia is helyet követel magának. A NIFTY vizsgálatban első vonalbeli GemCis kezeléssel progrediáló metasztatikus BTC-ben szenvedő betegeket randomizáltak nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV kezelési karokra. A nal-IRI+5-FU/LV az 5-FU/LV-hoz képest szignifikánsan javította az mPFS-t és az mOS-t (mPFS: 7,1 vs. 1,4 hónap [HR=0,56, p=0,0019], mOS: 8,6 vs. 5,5 hónap [HR=0,68, p=0,0349]), így a nal-IRI+5-FU/LV reményt keltő másodvonalbeli terápiának kell tekinteni az előrehaladott BTC esetében (1).

A hepatocellularis carcinoma komplex kezelésében központi helyet foglal el a BCLC szerinti stádiumbeosztás, amely összeköti a tumorstádiumokat a lehetséges kezelési modalitásokkal. A korai stádiumban (BCLC A) a kezelési standard a lokoregionális ablatív kezelés, beleértve a sebészi reszekciót is, míg az intermedier stádiumban (B) a TACE, előrehaladott stádiumban (C) pedig a szisztémás kezelés az ajánlott terápia.

A reszekábilis BCLC A/B stádiumú hepatocellularis carcinomás (HCC) betegek esetében a sebészi megoldás eredményei még mindig nem kielégítőek. Egy prospektív fázis III-as kínai vizsgálatban 208 ilyen HCC-beteg a tervezett hepatectomia előtt vagy FOLFQX bázisú neoadjuváns transarterialis infúziós kemoterápiát (TAI) kapott, vagy azonnal műtetre került. Az egy-, két- és hároméves OS-arány a neoadjuváns csoportban 92,9%, 78,6% és 63,5%, míg a másikban 79,5%, 62,0% és 46,3% volt. A különbség szignifikánsnak bizonyult (p=0,016), a neoadjuváns kezelés a PFS tekintetében is szignifikáns előnyt adott. Az eredmények szerint a HCC reszekciója előtti neoadjuváns TAI új standard lehet a reszekábilis HCC kezelésében (2).

Egy másik fázis III-as kínai vizsgálatban (FOHAIC-1) 551, lokálisan előrehaladott vagy irreszekábilis HCC-ban szenvedő beteget randomizáltak FOLFQX bázisú hepaticus artériás infúziós kemoterápiára (HAIC-FO) és szorafenibkezelésre. 82,8%-ban volt macrovascularis invázió, a máj több mint 50%-át involváló tumor közel 40%-ban volt jelen. AHAIC-FO a szorafenibhez képest szignifikánsan javította az mOS-t (13,9 vs. 8,2 hónap) (HR 0,408, P<0,001), így a magas rizikójú és magas tumoros terheltségű betegek esetén a HAIC-FO jobb stratégia lehet, mint a szorafenib (3).

A metasztatikus pancreascarcinoma kezelésében számos próbálkozás történt új mechanizmusú kezelési modalitások vizsgálatára. A KG 4/2015-ös vizsgálat-

ban a GV1001 (GV) 16 aminosavas, a telomeráz reverz transzkriptáz katalitikus alegységéből származó peptid hatását vizsgálták magas eotaxinszinttel rendelkező lokálisan előrehaladott és áttétes pancreas ductalis carcinomában (PDA) szenvedő betegeken gemcitabin/capecitabin (G/C) kemoterápia mellett, 148 beteget randomizáltak. A G/C/GV karon a medián OS szignifikánsan jobb volt a G/C karhoz képest: 11,3 vs. 7,5 hónap (p=0,021) (4).

Egy másik vizsgálatban a CD40-agonista APX005M monoklonális antitest immunaktivációs hatását tesztelték. 93, kezeletlen mPDAC-ban szenvedő beteget randomizáltak három karra: gemcitabin/nab-paclitaxel/nivolumab, gemcitabin/nab-paclitaxel/APX005M, gemcitabin/nab-paclitaxel/nivolumab/APX005M. A vizsgálat nem igazolta azt az elképzelést, hogy egy CD40-aktíváló antitest érzékennyé teheti a pancreascarcinomát az immunterápiákra (5).

Az AB12005 vizsgálatban a masitinib (MAS, hízósejt- és macrophagaktivitás-gátló) hatását vizsgálták fájdalomtól szenvedő, nem reszekálható, lokálisan előrehaladott és/vagy metasztatikus PC (mPC) páciensek kezelésére 384 betegen. A masitinib/gemcitabin kombináció a gemcitabinhoz képest csak a lokálisan előrehaladott esetekben javította a mOS-t (13,0 vs. 11,2 hónap, p=0,007, HR: 0,46) (6).

A JCOG1407-es vizsgálatban a FOLFIRINOX és a gemcitabin/nab-paclitaxel (GnP) hatását hasonlították össze 126, előrehaladott hasnyálmirigyrákban (LAPC) szenvedő betegen. Az eredmény nem volt konkluzív (7).

A fázis III PREOPANC vizsgálatban 246 R (reszekábilis) PC-ben vagy BR (borderline reszekábilis) PC-ben szenvedő beteget randomizáltak két karra. Az egyikben a műtét előtt CRT történt, míg a másikon nem. Mindkét karon történt adjuváns kezelés. A preoperatív CRT-t kapó betegek esetén a három- és ötéves teljes túlélés 27,7% és 20,5% volt, míg a másik karon az értékek szignifikánsan rosszabbak lettek: 16,5% és 6,5% (HR 0,73; p=0,025). Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy a preoperatív gemcitabinalapú CRT R/BRPC-ben szenvedő betegek esetén javítja a hosszú távú teljes túlélést az azonnali műtéthez képest (8).

Irodalom

1. Yoo C, et al. Liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for patients with metastatic biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine plus cisplatin (GemCis): Multicenter comparative randomized phase 2b study (NIFTY). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4006. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4006.
2. Schram AM, et al. Neoadjuvant transarterial infusion chemotherapy with FOLFQX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: An interim analysis of a multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4008. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4008
3. Lyu N, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy of

- oxaliplatin plus fluorouracil versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: A biomolecular exploratory, randomized, phase 3 trial (The FOHAIC-1 study). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4007. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4007
4. *Jo JH, et al.* KG 4/2015: A randomized, controlled, multicenter, open-label phase III clinical trial of GV1001 with gemcitabine/capecitabine in previous untreated, eotaxin-high patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4020. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4020
 5. *Mark H, et al.* Gemcitabine (Gem) and nab-paclitaxel (NP) ± nivolumab (nivo) ± CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab), in patients (Pts) with untreated metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPDAC): Phase (Ph) 2 final results. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4019. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4019
 6. *Ezenfis J, et al.* Masitinib plus gemcitabine as first-line treatment of pancreatic cancer with pain: Results from phase 3 study AB12005. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4018. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4018
 7. *Ozaka M, et al.* Randomized phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel combination therapy for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4017. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4017
 8. *Van Eijck CHJ, et al.* Preoperative chemoradiotherapy to improve overall survival in pancreatic cancer: Long-term results of the multicenter randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr4016. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4016

A FEJ-NYAKI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI, ASCO 2021

Bégányi Nóra

Idén a napi gyakorlatunkat is befolyásoló olyan vizsgálatokat mutattak be, amelyek negatív eredménnyel zárultak többéves medián követési idő után. Ezekből kiindulva sokkal megalapozottabban indíthatunk onkológiai kezeléseket.

Elsőként a TROG.12.01.-et ismertetném, amelyben T1-2N2, T0-3N0-2 HPV-pozitív betegeket vizsgáltak sugárterápia (70 Gy) +heti 40 mg/m² ciszplatin vs. sugárterápia+heti 250 mg/m² cetuximab (+feltöltő dózis) 1:1 arányban randomizáltan. Az elsődleges végpontot 13 hét múlva értékelték, amely a tüneteket hasonlította össze a hatásosság mellett. 182 betegnél 4,1 évi mFU után a tünetekben nem találtak szignifikáns különbségeket, de az FFS (failure free survival) szignifikánsan jobb volt (p=0,015) a ciszplatinon, az OS nem. A lokoregionális és a távoli disseminatio gyakoribb volt a cetuximabkaron. A szerzők megerősítették a két korábbi, *Lancetben* megjelent vizsgálat (RTOG1016, De-ESCALATE HPV) eredményeit, amely alapján a cetuximab+RT

inferior a ciszplatin+RT-hez képest a hatásosságot tekintve a HPV-pozitív esetekben (1).

Japán szerzők a lokoregionálisan előrehaladott fej-nyaki daganatos betegeket hasonlították össze magas (A) (100 mg/m²) és redukált dózisu (B) (80 mg/m²) ciszplatin+RT adása esetén. 145 vs. 159 beteget 24 hónapig követtek és a kétéves OS 93% (A) vs. 94,9% (B) volt, nem volt szignifikáns különbség, a kétéves RFS 86,5% (A) vs. 83,1% (B), HR: 0,81, p=0,54 (2).

Arra a kérdésre, hogy a rossz csontvelő-, illetve vese-funkciójú vagy halláskárosult betegek milyen kezelést kaphatnak, ha a ciszplatin adása kontraindikált, az NRG HN-004 fog választ adni HPV+ előrehaladott betegség esetén. RT+cetuximab vs. RT+durvalumab 1:2 arányban randomizált betegek kerülhetnek a jelenleg is zajló vizsgálatba (3).

A TRYHARD vizsgálatba olyan HPV-negatív III-IV. stádiumú betegek kerültek, akik az RT mellett magas dózisu ciszplatin kaptak (100 mg/m² 1,22 napon) lapatinibbal vs. placebóval kiegészítve. A vizsgálatból jobb PFS-t vártak, de 127 betegnél 4,2 éves követésnél sem PFS-, sem OS-előny nem mutatkozott (4).

A másik vizsgálat, ami szintén negatív eredménnyel zárult, a JAVELIN HN100 volt. A fázis III, multicentrikus, placebokontrollált study a magas dózisu ciszplatin tartalmazó RKT-t avelumabbal (PLD1-gátlóval) egészítettek ki vs. placebo. 30 hónapos követésnél sem tudott PFS-előnyt igazolni (5).

A Debio1143-as jelenleg is futó vizsgálat azonban ebben a körben az egyetlen kivétel, mert szignifikáns PFS-előny jár az eddigi kétéves elemzés alapján. A fázis II, multicentrikus vizsgálatban egy apoptózisproteinh inhibitor-antagonistát adnak magas dózisu RKT mellett vs. placebo (HR: 0,37, P=0,0069) (6).

Az előrehaladott nasopharyngealis rákok kezelésében főleg korai esetekben, nagy számban jó CR-t érhetünk el IMRT-technikával végzett besugárzás+ciszplatin-alapú kemoterápia alkalmazásával. A rekuráló vagy metasztatikus esetekben mPFS hét hónap, mOS 29 hónap. A CAPTAIN-1ST vizsgálatban ezen betegeknél a standard gemcitabin (1000 mg/m² 1,8 napon)+ciszplatin (80 mg/m²) négy-hat ciklusig adtak kiegészítve camrelizumab (200 mg/m²) vs. placeboval, majd monoterápiában tovább progresszióig. Ez egy humanizált anti-PD1 immuncheckpoint-inhibitor, amelyet a kínai FDA elfogadott Hodking-lymphomában és HCC-ben, de más lokalizációban is sok vizsgálatban szerepel. A DoR 18 hónapnál HR 0,51, P=0,0001! Későbbiekben adjuváns célú felhasználását is tervezik (7).

Az NPC adjuváns célú ellátásról két absztrakt is született. A trailek sémája hasonló volt, de akadtak különbségek is, amely miatt kritika is érte őket. Az elsőnél inkább rossz prognózisú (EBV+, nagy tumortömeg, SUV max >10, többszörös nyaki nyirokcsomó-metasztázis megengedett volt) a randomizációt követően 1:1 arányban nagy dózisu RKT-t és nyolc ciklusig standard dózisu capecitabint, illetve RKT+placebót kaptak. A másodiknál

csak TNM-et vettek figyelembe (prognosztikai faktorokat nem) majd +/- indukciós kemoterápiát és RKT-t kaptak. 12-16 hét múlva randomizálták adjuváns metronomikus 650 mg/m² capecitabinkarra vs. placebo egy évig. 206, illetve 406 beteget obszerváltak 44,8, illetve 38 hónapig, és csaknem azonos PFS-előnyt találtak mindkét esetben, OS nem szignifikáns (HR 0,52, P=0,037, illetve HR 0,5, P=0,002). Az eredmények biztatók, de felmerült az első esetben az alulkezelés (nem kaptak IKT), illetve a második esetben az aluldozozás. További prognosztikai faktor és válaszadaptált trialt sürgetnek, de az adjuváns capecitabin hatásossága kimondható [8, 9].

CheckRad CD8 hároméves eredményeit mutatták be. Indukciós kemo+immun terápiára adott válasz alapján szelektálták a lokálisan előrehaladott fej-nyak rákos betegeket, és jó regresszió esetén radioimmunoterápia követi. Biopsziából CD8-meghatározás történik, majd cisplatin- és docetaxelkezelés, egy hét múlva tremelimumab (CTLA4)+durvalumab (PDL1) terápia történt. Három hét múlva ismételt biopszia a tumorból. 52%-ban pCR igazolódott, de a reziduális tumorek esetén 39% CD8-emelkedést észleltek, így a betegek 91%-a definitív SIB-technikával kapott kezelést durva+treme kombinációval négyhetente. Kétéves PFS-ráta 73%, OS-ráta 86%, ami kiemelkedően jó, de a szerzők felhívják a figyelmet a közel 15%-ban jelentkező immunrelated mellékhatásokra [10].

A sugárterápia dózisait, az aktuális trendeknek megfelelően, csökkenteni igyekezzenek világszerte, több fázis II/III vizsgálatot is bemutatnak ennek kapcsán. Az OPTIMA-II kétéves eredményeit is bemutatták: 73 p16+ St III/IV beteg kapott három széria nab-paclitaxel-carboplatin kezelést, válasz és rizikócsoport szerint stratifikálták a betegeket, és alacsony dózisu (mono 50 Gy), közepes dózisu (45 Gy RKT) és magas dózisu (75 Gy RKT) kezeléssel folytatták. A kétéves PFS A, B, C karon 96,3%, 85,8% és 100,0% volt! A kétéves OS A, B és C karon 96,0%, 91,9%, 100,0%. Kiemelkedő eredmények, elfogadható toxicitás mellett [11].

ECOG-ACRIN (E3311) hároméves eredményeit ismertették. Ide III/IV. stádiumú betegek kerültek, akik p16-pozitívak és transoralis robotsebészetten estek át. A közepes rizikójú (közeli sebészi szél, >1 mm extranodális terjedés, 2-4 nyirokcsomó-metasztázis) betegeket 1:1 arányban randomizálták (206 beteg) 50/2 Gy alacsony dózisu és 60/2 Gy standard dózisu terápiára. Egyik karon sem kaptak kemoterápiát a betegek. Három év után értékelték a PFS-t: 94,9% vs. 93,5% volt, hasonló rekurrencia mellett. P16-pozitív betegek posztoperatív kezelése biztonságosan és jó onkológiai eredmények mellett csökkenthető [12].

Radiojód-refrekter TKI után progrediáló pajzsmirigy-tumoros betegeknél nincs jó másodvonalas terápia. A COSMIC-311 vizsgálatban cabozantinibet (per os multikináz-inhibitor, MET, RET, AXL útvonalon fejt ki gátlóhatását) hasonlítottak össze placeboval. 6,2 hónapos mFU-nál HR: 0,22! és p<0,0001 [13].

Egyes szerzők foglalkoztak a Covid-19-pandémia miatt elmaradt vizsgálatokkal és kezelésekkkel, amelyből kiderült, hogy az előző évek átlagához képest a betegek stádiuma rosszabb lett.

Irodalom

1. *Rischin D, et al.* Randomized trial of radiotherapy with weekly cisplatin or cetuximab in low risk HPV associated oropharyngeal cancer (TROG 12.01): A Trans-Tasman Radiation Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr6012. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6012
2. *Fujiwara Y, et al.* Comparison of triweekly cisplatin regimens in definitive chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: A propensity score matching analysis. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr18007. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18007
3. NRG Oncology NCT#03258554
4. *Wong SJ, et al.* TRYHARD, a randomized phase II trial (RTOG Foundation 3501) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin (cis) with or without lapatinib (Lap) for stage III-IV Non-HPV head and neck carcinoma (HNC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr6014. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6014
5. *Lancet Oncol* 2021;22:450-462.
6. *Lancet Oncol* 2021;21:1173-1187.
7. *Zhang L, et al.* Camrelizumab versus placebo combined with gemcitabine and cisplatin for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr6000. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6000
8. *Miao J, et al.* Adjuvant capecitabine in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicenter randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr6005. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6005
9. *Ma J, et al.* Gemcitabine and cisplatin (GP) induction chemotherapy (IC) plus concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC): A phase 3, multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl15):abstr6003. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6003
10. *Hecht M, et al.* Primary results of the phase II CheckRad-CD8 trial: First-line treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T-cell infiltration. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr6007. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6007
11. *Rosenberg A, et al.* Nivolumab, nabpaclitaxel, and carboplatin followed by risk/response adaptive de-escalated locoregional therapy for HPV-associated oropharyngeal cancer: OPTIMA II trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr6011. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6011
12. *Ferris RL, et al.* Updated report of a phase II randomized trial of transoral surgical resection followed by low-dose or standard postoperative therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E3311). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr6010. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6010
13. *Brose MS, et al.* Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy: Results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr6001. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6001

A NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Árokszállási Anita

Az előrehaladott epithelialis ovariumcarcinómában (EOC, IIC-IV) szenvedő betegek prognózisát elsősorban a primer „debulking” műtét során a teljes makroszkópos tumoreltávolítás kivitelezhetősége határozza meg (1). Ha a teljes tumorredukció nem tűnik kivitelezhetőnek, neoadjuváns három ciklus carboplatin-paclitaxel (NATC) kezelés javasolt, és a terápiás válasz függvényében úgynevezett intervallum „debulking” műtét végzendő (2). A standard NATC-vel elért R0 reszekciós arány és a túlélési adatok javítását célozta a NEOPEMBROV vizsgálat, ahol a standard perioperatív kezelést (műtét előtt négy ciklus TC, műtét után kettő-négy ciklus TC +/- bevacizumab fenntartó kezelés 15 hónapig) egészítették ki perioperatív 24 hónap pembrolizumabbal (200 mg iv. háromhetente) a kísérleti karon. Sem az R0 intervallumműtétek arányát (70 vs. 73,8%), sem az mPfs-adatokat (20,8 vs. 19,3 hónap) nem sikerült javítani. Kiemelendő, hogy a betegek 20%-a BRCA1/2 mutációt hordozó volt (3). Dr. Tanyi János egy új műtéti technikát ismertetett, amellyel a citoreduktív műtétek R0 reszekciós rátáját javította. Az operáció előtt fluoreszcens festékkel jelölt folsavanalógot (pafolacianine sodium, OTL38) intravénás infúzió formájában kaptak a betegek, amelyet az EOC-sejtek a folsavreceptor-alfa (FR- α) expressziójuk révén internalizáltak. Így a hasüreget vörös fény alatt vizsgálva az EOC-reziduumok zölden „világítottak”. A teljes tumorredukció aránya 62%-os volt és az esetek 56%-ában változott a műtéti terv (4).

Az előrehaladott EOC első vonalas kezelésével (TC +/- műtét) elért terápiás válasz (CR/PR) fenntartására BRCA1/2 mutáció vagy homológ repair defektus (HRD) esetén rendelkezésre állnak az úgynevezett PARP-gátlók (olaparib, niraparib), akár bevacizumab-olaparib kombináció formájában is, amelyek révén többéves mPFS is megvalósulhat HRD-betegeknél (5, 6). Intakt homológ repair mechanizmus esetén (HRP) az előrehaladott EOC első vonalas fenntartó kezelésére bevacizumab vagy niraparib választható, a mindössze néhány hónapos PFS-nyereség ismeretében (6, 7). Az NCT01462890 fázis III vizsgálat a standard 15 hónapos bevacizumab (BEV) fenntartó kezelés kimenetelét vetette össze a kiterjesztett 30 hónapos BEV fenntartó kezeléssel, egy olyan EOC-betegpopulációban, ahol a BRCA-mutációs státusz nem volt ismert. A kiterjesztett BEV fenntartó terápia sem a PFS, sem az OS szempontjából nem volt előnyösebb (8). A GEMOGEN-OVATUCEL-T (GEM) tumorvakcinával történő egyéves fenntartó kezeléssel (havi egy injekció bőr alá 12 hó-

napon át) prezentált eredmények azonban kifejezetten biztatók a HRP-betegcsoportra nézve. A vizsgálati szer a kemonaiiv betegből sebészileg eltávolított tumorsejtek módosításával (DNS-plazmid, irradiáció) előállított vakcina, amelyben a malignus potenciáltól megfosztott tumorsejtek immunogén sajátosságai vannak előtérben. Ennek köszönhetően a HRP-betegekben az RFS 10,6 hónap volt (placebókar 5,7 hónap, $p=0,007$) (9).

A recidiváló EOC kezelése kapcsán beszámoltak egy új és ígéretes target, a folátreceptor-alfa (FR- α) ellen irányuló szer (mirvetuximab-soravtansin) ellen irányuló szer (mirvetuximab-soravtansin) és egy VEGF-gátló (bevacizumab) kombinációjával elért eredményekről. Magas FR- α -expresszió esetén platinarezisztens recidiváló EOC-ban is 59%-os ORR és 9,7 hónapos mPFS volt elérhető (10).

Low-grade serous ovariumcarcinómában (LGSOC) a RAS- és BRAF-mutációk prognosztikai jelentősége, illetve a recidíva esetén a trametinib terápiás szerepe eddig is ismert volt (11, 12). A MILO/ENGOT-ov 11 fázis III vizsgálat adatainak retrospektív elemzéséből az is kiderült, hogy a RAS-, BRAF-mutációk mint pozitív prediktív tényezők is szolgálhatnak LGSOC MEK-gátlóval történő kezelése során (13).

Az endometriumcarcinómában (EC) szenvedő betegek posztoperatív követésére vonatkozó ajánlások megerősítését célozta a TOTEM vizsgálat. A közel 2000 beteget alacsony (Gr 1-2, IA) és magas (IA G3, \geq IB) rizikójú csoportba osztották a prognosztikai faktorok alapján, majd randomizált módon kerültek a minimalizált vagy az intenzifikált követési karokba. Az alacsony rizikójú, panaszmentes betegek számára a négy-hat havonta végzett fizikális vizsgálat nem bizonyult inferiornak az intenzifikált stratégiával szemben. A TOTEM szerint magas rizikóba sorolt betegek az ESGO/ESTRO/ESP rizikóbeosztása (15) szerint heterogén csoportot ölelnek fel, így az ezen betegek számára is megfelelőnek minősített minimalizált felülvizsgálati stratégia (négy-hat havonta végzett fizikális vizsgálat, az első két évben évente CT-vel kiegészítve panaszmentesség esetén) elfogadhatósága kérdéses (14).

A cervixcarcinoma kezelése során az immunterápia gyógyszerei közül jelenleg a pembrolizumabot alkalmazhatjuk törzskönyvi indikáció alapján másodvonalban az MSI/dMMR vagy PDL-1-expresszázó (CPS \geq 1) daganatokban, viszonylag alacsony ORR (17%) mellett (16). Az immune check point gátlás kiváltotta terápiás válasz fokozását célozzák az olyan bispecifikus monoklonális antitestek, amelyek egyik kötőhelyükkel a malignus környezetbe „horgonyoznak”, a másikkal pedig a tumor környezetének immunológiai válaszkészségét célozzák. A méhnyakrák vonatkozásában láthatunk prezentációt a bintrafusp alfa (PDL-1 és TGF- β) és simlukafusp (tumorstroma fibroblast és IL2) bispecifikus antitestekről, amelyekről 30-40%-os terápiás válasz eredményeket közöltek kis esetszámú vizsgálatokban (17, 18).

Irodalom

1. DuBois A, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase III multicenter trials. *Cancer* 2009;115:1234-44.
2. Colombo N, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019;30(5):672-705.
3. Ray-Coquard I, et al. Efficacy and safety results from neopembrov study, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy (CT) with or without pembrolizumab (P) followed by interval debulking surgery and standard systemic therapy ± P for advanced high-grade serous carcinoma (HGSC): A GINECO study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5500. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5500
4. Tanyi J, et al. Phase 3, randomized, single-dose, open-label study to investigate the safety and efficacy of pafolacianine sodium injection (OTL38) for intraoperative imaging of folate receptor positive ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5503. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5503
5. Gonzalez-Martin A, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-402.
6. Ray-Coquard I, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2416-2428.
7. Tewar K, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(26):2317-2328.
8. Pfisterer, et al. Optimal treatment duration of bevacizumab (BEV) combined with carboplatin and paclitaxel in patients (pts) with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC) or peritoneal cancer (PPC): A multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR 17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5501. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5501
9. Rocconi, et al. Maintenance vigil immunotherapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: Efficacy assessment of homologous recombination proficient (HRP) patients in the phase IIb VITAL trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5502. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5502
10. O'Malley D, et al. Mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRA)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients (pts) with platinum-agnostic ovarian cancer: Final analysis. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5504. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5504
11. Gershenson DM, et al. Impact of mutational status on survival in low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Br J Cancer* 2015;113(9):1254-8.
12. Gershenson DM, et al. A Randomized Phase II/III Study to Assess the Efficacy of Trametinib in Patients with Recurrent or Progressive Low-Grade Serous Ovarian or Peritoneal Cancer. *Annals of Oncology* 2019;38(suppl15):abstr2738.
13. Grisham R, et al. Molecular results and potential biomarkers identified from MILO/ENGOT- ov11 phase 3 study of binimetinib versus physicians choice of chemotherapy (PCC) in recurrent low-grade serous ovarian cancer (LGSOC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5519. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5519
14. Zola P, et al. Intensive versus minimalist follow-up in patients treated for endometrial cancer: A multicentric randomized controlled trial (The TOTEM study – NCT00916708). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5506. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5506
15. Concin N, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
16. Chung H, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019;37(17):1470-1478.
17. Staruss J, et al. Evaluation of bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF-β and PD-L1, in cervical cancer: Data from phase 1 and phase 2 studies. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5509. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5509
18. Italiano, et al. Clinical activity and safety of simlukafusp alfa, an engineered interleukin-2 variant targeted to fibroblast activation protein-α, combined with atezolizumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr5510. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5510

A SZUPPORTÍV KEZELÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Végh Éva

A 2021-es ASCO-n kifejezetten szupportív ellátási tematikus rész nem volt, a tüneti ellátási lehetőségeket és a ráktúléléssel kapcsolatos kérdések tárgyalását gyűjtötték össze az egy blokkban (*Symptoms and Survivorship*), illetve szupportív témájú absztraktok elvéte szerepeltek még egyes betegségcsoportok blokkjaiban.

Az idei ASCO-n viszonylag sok absztrakt foglalkozott a Covid-19 szerepével az onkológiai betegek ellátásában. *Warrier* és munkatársai (1) intenzív osztályos gyakorlatukban értékelték a kemoterápia okozta neutropenia ellátását centrumukban. A Covid előtti időkből 2019. március–július között felvett 15 beteg adatait hasonlították össze a 2020. március–július között ellátott 18 beteg adataival, és a neutropeniás szövődményekben nem találtak szignifikáns különbséget; véleményük szerint a neutropeniás fertőzések elsősorban az egyes betegek immunitásával állnak összefüggésben és nem a betegség közösségi terjedésével.

Gordo és munkatársai (2) Spanyolország 14 kórházában 943 Covid-19-fertőzött és neutropeniás (<1500 sejt/mm³) rákbeteg adatait dolgozták fel retrospektív analízisükben. 83 betegnél találtak lázas neutropeniát (8%), 49% kapott G-CSF-et, 4,5 napig (medián), 53 beteg (6,3%) halt meg légzési elégtelenségben. Logisztikai regressziós modellt állítottak fel a légzési elégtelenség megjelölésére, a G-CSF (filgrastim) kezelési napok számának függvényében. A G-CSF alkalmazási napok száma szignifikáns trendet mutatott a rosszabb kimenetellel és a nagyobb mortalitással. Arra a következtetésre jutottak, hogy a neutropeniás Covid-19-fertőzött betegeknél a G-CSF alkalmazás előnytelen lehet, ugyanakkor

felhívták a figyelmet, hogy a kérdés tanulmányozására további prospektív vizsgálatok szükségesek.

Tsotra és munkatársai (3) Londonban, 471, GI-tumor miatt kezelt betegüknél arra a következtetésre jutottak, hogy a szisztémás daganatgátló kezelés folytatása pandémia idején relatíve biztonságos.

Lee és munkatársai kialakítottak egy CORONET elnevezésű döntéstámogató rendszert, amely annak értékelésében segít, hogy melyik Covid-fertőzött rákbeteget lehet ambulánsan, illetve otthon ellátni és melyiket kell hospitalizálni (<https://coronet.manchester.ac.uk>).

Mooney és munkatársai (4) 2020. április 21.–december 31. között 252, kemo- vagy sugárterápiában részesülő beteget randomizáltak, akik közül 128 beteg a pandémia idején felállított SCH (Symptom Care at Home) számítógéppel asszisztált szupportációban, 124 beteg szokásos ellátásban részesült. Az SCH-csoportban a rendszer segítségével a betegek naponta beszámoltak kilenc gyakori tünetről, s tünetek esetén ebben a csoportban a résztvevők azonnali, automatizált oktatást kaptak. A közép súlyos-súlyos tüneteket a rendszer eljuttatta az onkológiában jártas nővérnek. Ez a „remote monitoring” és a rákbetegek ellátása és a kezeléssel kapcsolatos tünetek menedzselése a Covid-19 alatt csökkentette a tünetek okozta terhelést és jobb volt az életminőség, és ritkábban került sor az egészségügyi ellátórendszer igénybevételére az SCH-csoportban. (Mindössze 28 nem tervezett kórházi ellátás, szemben a szokásos ellátásban részesülők 43 esetével.)

Több tanulmány foglalkozott direkt orális antikoagulánsok alkalmazásával.

Dashkevych és munkatársai (5) DOAC és LMWH vérzésemes szövődményeit hasonlították össze urogenitális rákbetegek vénás thromboemboliájának (GU-CAVTE) kezelésében. Véleményük szerint az LMWH a legbiztonságosabb antikoaguláns kezelés a magas vérzési kockázatú GU-tumoroknál.

Tsubata és munkatársai (6) 40 japán centrumban értékelték több mint 1000 tüdőrákos beteget. A tüdőrák diagnosztizálásánál már 44 betegnél állt fenn VTE, emiatt edoxabankezelést indítottak. Az edoxaban jól kivédte a VTE ismételt előfordulását, de figyelembe kell venni a DOAC-kezeléssel járó magasabb vérzési kockázatot. Vizsgálták a betegeknél fennálló mutációkat (EGFR, KRAS), tervezik a drivergén-mutációk és a VTE-kockázat közötti összefüggések részletesebb elemzését, prediktív modell kialakítását.

Több absztrakt foglalkozott a kemoterápia indukálta kongitív károsodással is (7, 8).

A betegek nemcsak klasszikus gyógyszereket használnak tüneteik enyhítésére, az utóbbi években panaszuk csökkenését sok rákbeteg a kannabidioltól, marihuánától várja. Ezt közösségi oldalon közzétett kilenc-kérdéses kérdőívvel is vizsgálták (9). Egyre több amerikai állam legalizálja a marihuána használatát rekreációs és orvosi célból, erre tekintettel két absztrakt foglalkozott az USA 12 államában és független területein

gyűjtött, marihuána orvosi és rekreációs alkalmazására vonatkozó adatokkal (BRFSS: Behavioral Risk Factor Surveillance System, Marijuana Use modul), hangsúlyozva azt, hogy tájékoztatni kell mind az orvosokat, mind a betegeket a biztonságos marihuánahasználatról és -dózisról, a potenciális mellékhatások miatt.

Irodalom

1. *Warrier N, et al.* A Retrospective audit comparing the neutropenic complications in the Pre-COVID and COVID era from a tertiary care center. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr18619. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18619
2. *Gordo JAM, et al.* A multicenter analysis of the outcome of cancer patients with neutropenia and COVID-19 infection optionally treated with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr12105. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.12105
3. *Tsotra E, et al.* COVID-19 infection in gastrointestinal (GI) cancer patients receiving systemic anticancer treatment (SACT) during the outbreak of the pandemic: The Guy's Cancer Centre experience. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl3):abstr455. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.455
4. *Mooney K, et al.* Randomized trial of remote cancer symptom monitoring during COVID-19: Impact on symptoms, QoL, and unplanned health care utilization. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr12000. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.12000
5. *Dashkevych U, et al.* A retrospective real-world major bleeding (MB) comparison of direct oral anticoagulants (DOAC) and low molecular weight heparin (LMWH) in genitourinary cancer-associated venous thromboembolism (GU-CAVTE) with reported randomized clinical trials (RTC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl6):abstr410. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.410
6. *Tsubata Y, et al.* Incidence of venous thromboembolism in advanced lung cancer and efficacy and safety of direct oral anticoagulant: A multicenter, prospective, observational study (Rising-VTE/NEJ037 Study). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr12021. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.12021
7. *Hutchcraft MLG, et al.* Assessment of chemotherapy-induced cognitive impairment: A prospective study of the biochemical and metabolic effects of platinum/taxane-based chemotherapy in gynecologic cancer patients. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr24051. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e24051
8. *Kim H, et al.* The impact of chemotherapy on subjective cognitive complaints in breast cancer: Evidence from pooled analyses with longitudinal studies. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr24050. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e24050
9. *Bailey-Dorton CM, et al.* Cannabidiol (CBD) use among cancer survivors. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl15):abstr12096. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.12096