

## AZ AMERIKAI KLINIKAI ONKOLÓGIAI TÁRSASÁG 2022-ES KONGRESSZUSÁNAK LEGFONTOSABB ÚJDONSÁGAI

Padányi Péter<sup>1</sup>, Nikolényi Alíz<sup>2</sup>, Lengyel Zsuzsanna<sup>3</sup>, Árokszállási Anita<sup>4</sup>, Maráz Anikó<sup>5</sup>, Vajdics Tímea<sup>6</sup>, Hideghéty Katalin<sup>7</sup>, Pápai Zsuzsanna<sup>8</sup>, Tímár József<sup>9</sup>, Peták István<sup>10-13</sup>, Lakatos Gábor<sup>14</sup>, Sipőcz István<sup>15</sup>, Torday László<sup>16</sup>, Bégányi Nóra<sup>17</sup>, Ostoros Gyula<sup>18</sup>, András Csilla<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

<sup>4</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, Debrecen

<sup>5</sup>Szegedi Tudományegyetem, Onkoradiológiai Klinika, Szeged

<sup>6</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

<sup>7</sup>SZTE SZAOK Onkoterápiás Klinika, Szeged

<sup>8</sup>MH Egészségügyi Központ, Onkológiai Osztály, Budapest

<sup>9</sup>Semmelweis Egyetem, Patológiai, Igazságügyi és Biztosításorvostani Intézete, Budapest

<sup>10</sup>Oncompass Medicine Hungary Kft., Budapest

<sup>11</sup>Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

<sup>12</sup>Department of Biopharmaceutical Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago

<sup>13</sup>Genomate Health Inc, Cambridge MA

<sup>14</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

<sup>15</sup>Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkológia, Győr

<sup>16</sup>Szegedi Tudományegyetem, Onkoradiológiai Klinika, Szeged

<sup>17</sup>Uzsoki Utcai Kórház, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Karának Gyakorló Kórháza, Budapest

<sup>18</sup>Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

<sup>19</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ Onkológia, Debrecen

## AZ EMLŐDAGANATOK ADJUVÁNS KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Padányi Péter

Az idei ASCO-kongresszuson korai emlőrák kapcsán alapvető paradigmaváltó vizsgálat nem került közlésre, korábbi eredmények megerősítése, azok pontosítása történt.

A 2021-es ESMO-konferencián a MonarchE vizsgálat (1) legfrissebb analízise egyértelműen standard választható kezeléssel emelte az adjuváns abemaciclibkezelést hormonterápiával kombinálva magas rizikójú korai hormonpozitív emlőtumor (N2 státusz vagy N1+grade 3/T3-T4/magas Ki-67) esetében (több mint 5%-os abszolút előny invazív betegségmentes túlélés kapcsán).

Ezzel szemben a PALLAS vizsgálat adjuváns palbociclib kapcsán nem tudott igazolni hasonló előnyt. Utóbbi studyt illetően az idei konferencián felvetették azt, hogy a túlsúly, illetve obesitas befolyásolhatja a palbociclib hatékonyságát, azonban ez nem került bizonyításra, egyik alcsoportban sem tudtak érdemi előnyt igazolni (2).

A KEYNOTE-522 vizsgálat eredményei alapján a magas kiújulási potenciállal rendelkező tripla negatív korai emlőrákban a neoadjuváns kemoterápia kiegészítése

pembrolizumabbal ma már hazánkban is elérhető kezelés. Az idei kongresszuson további feltáró analízis vizsgálta a KEYNOTE 522-ben adott neoadjuváns kemoimmunoterápia utáni reziduális tumorumen és az eseménymentes túlélés kapcsolatát. A vizsgálok konklúziója szerint az immunterápia előnye nemcsak a komplett patológiai remisszió (pCR) növelésével és azzal korrelálva az eseménymentes túlélés (EFS) nyújtásával nyilvánult meg, hanem jelentős reziduális tumormennyiség esetén is növelte a túlélést (úgynevezett residual cancer burden 2 csoport), feltehetően az adjuváns immunterápia folytatása révén (3).

Ehhez hasonlóan a NEOPACT fázis 2, egykarú vizsgálat során szintén neoadjuváns pembrolizumab+kemoterápia hatékonyságát vizsgálva hasonló pCR-arányt erősítettek meg (teljes populációban 58%-os komplett remissziós ráta). Kiemelendő, hogy utóbbi vizsgálat során a betegek mindössze 5%-a kapott adjuvánsan is immunterápiát, ami a vizsgálok álláspontja szerint kérdéseket vet fel pCR és az azzal járó 90% fölötti EFS esetén az adjuváns pembrolizumab szükségessége kapcsán. E kérdés tisztázásához további, folyamatban lévő klinikai vizsgálatok eredményeinek elemzése szükséges (4).

A stádium I-ben diagnosztizált hormonpozitív emlőtumoros páciensek köre jól ismert kivételt jelenthetett az eddigiek során is emlőmegtartó műtetet követő adjuváns radioterápia esetleges elhagyása kapcsán, megfelelő betegjárást követően. A LUMINA vizsgálat során

500, 55 év feletti luminal A-szerű, stádium I. emlődaganatos pácienset vontak be ennek ismeretében, ahol az alapfelvetés szerint a lokális recidíva öt éves aránya nem lehetett nagyobb 3,5%-nál. Ezt a vizsgálat teljes mértékben igazolta, az öt éves rekurrencia aránya mindössze 2,3% volt, így e csoportban mérlegelhető a radioterápia elhagyása a vizsgálok álláspontja szerint (5).

Szintén jól ismert volt korábbi eredmények alapján az, hogy menopauzális aromatázinhibitor kezelés mellett a hathavonta alkalmazott adjuváns sc. denosumabkezelés mellett a káros csontesemények kockázata csökkenthető, az addig eltelt időt a duplájára nyújtotta. Az ABCSG 18, randomizált, placebokontrollált fázis 3 vizsgálat végleges (medián utánkövetés nyolc év, medián denosumabkezelési idő öt év volt) eredményei emellett igazolták azt is, hogy szignifikáns betegségmentes és teljes túlélésbeli előnnyel is számolhatunk denosumabterápia adásával. A vizsgálok konklúziója szerint a félévente adott denosumabkezelésnek standard, rutinszerű klinikai választásnak kell lennie a jövőben, nem szteroid aromatázgátló adása mellett (6).

Az ASTER 70s fázis 3, randomizált vizsgálat 70 év feletti pácienseket bevonva, magas rizikócsoportba tartozó páciensek esetén (úgynevezett genomic grade index, 97 génes genomikapanel alapján) a standard hormonterápiához adott kemoterápia (antraciklin/taxán alapú protokollok) potenciális előnyét próbálták bizonyítani: a nullhipotézis szerint a kemoterápiának szuperioritást kellett mutatnia, közel 40%-os mortalitáscsökkentés mellett. A négyéves teljes túlélési eredményeket tekintve ezt a feltevést nem sikerült igazolni, nem volt érdemi különbség a hormonterápia és hormon- plusz kemoterápia karok között. Fontos konklúzió azonban az, hogy nagy igény van és lehetséges is randomizált, nagy betegszámú klinikai vizsgálatot szervezni, a megfelelő geriátriai paraméterek figyelembevételével; e studyba is több mint 1000 személy került beválogatásra (7).

## Irodalom

1. O'Shaughnessy J, Rastogi P, Harbeck N, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): Updated results from monarchE. *Annals of Oncology*. Published online 14 October 2021
2. Pfeiler G, et al. Impact of body mass index on treatment and outcomes in patients with early hormone receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy with or without palbociclib in the PALLAS trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16suppl):518.
3. Pusztai L, et al. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab+chemotherapy versus placebo+chemotherapy for early TNBC: Exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16suppl):503.
4. Sharma P, et al. Clinical and biomarker results of neoadjuvant phase II study of pembrolizumab and carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer (TNBC) (NeoPACT). *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16suppl):513.
5. Whelan TJ, et al. LUMINA: A prospective trial omitting radiotherapy (RT) following breast conserving surgery (BCS) in T1N0 luminal A breast cancer (BC). *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(17suppl):LBA501.
6. Gant M, et al. Long-term outcomes of adjuvant denosumab in breast cancer: Fracture reduction and survival results from 3,425 patients in the randomised, double-blind, placebo-controlled ABCSG-18 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16suppl):507.
7. Brain E, et al. Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy±chemotherapy in women ≥70 years old with ER+ HER2- breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial. and GERICO and UCBG, Unicancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16suppl):500.

## AZ ÁTTÉTES EMLŐDAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

### Nikolényi Alíz

A hagyományos kemoterápiák fejlesztése terén elért előrelépések ellenére alkalmazásukat a szűk terápiás ablak korlátozza. Az antitest-gyógyszer konjugátumok (antibody-drug conjugates – ADC-k) feltörekvőben lévő innovatív készítmények, amelyek egy antitestből és egy kémiai linkerrel kovalensen kapcsolt toxikus anyagból állnak. Kiváló módszert jelentenek a hagyományos kemoterápiás szerek korlátainak leküzdésére azáltal, hogy szelektíven juttatják el a rendkívül toxikus komponenst közvetlenül a célsejtekhez, amely által növelhető a citotoxikus hatás, a szisztémás expozíció és a toxicitás viszont kisebb mértékű. Ebben az évben több kiemelkedő klinikai vizsgálati eredmény is bemutatásra került az ASCO-n a témával kapcsolatban.

A humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2) amplifikációt és/vagy overexpressziót nem mutató emlődaganatok mintegy 45-55%-a tartozik az úgynevezett HER2-low csoportba. Ezekben az esetekben a HER2-expresszió alacsony, immunhisztokémiai vizsgálattal 1+ vagy 2+, de in situ hibridizációval negatív eredményt ad. Bár a hagyományos HER2-gátlók (trastuzumab, pertuzumab) hatástalanok itt, a HER2-receptor potenciálisan célozható. A DESTINY-Breast04 az első randomizált, multicentrikus, nyílt, 3. fázisú vizsgálat, amely összehasonlítja a trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) hatékonyságát és biztonságosságát az orvos által választott kemoterápiával (treatment of physician choice – TPC) HER2-low előrehaladott emlődaganatos betegekben, akiket korábban egy-két vonal kemoterápiával kezeltek az áttétes betegségük miatt (1). A medián progressziómentes túlélés (mPFS) 5,1 hó vs. 9,9 hónap

(HR: 0,50, 95%-os CI: 0,40–0,63,  $p < 0,0001$ ), mOS 16,8 vs. 23,4 hónap (HR: 0,64, 95%-os CI: 0,49–0,84,  $p < 0,0010$ ) volt a TPC vs. T-DXd karon a teljes betegpopulációban. Ez az előny mind a hormonreceptor-pozitív (HR+), mind a triple negatív (TNBC) betegcsoportban megmutatkozott. Az alcsoportelemzés arra is rávilágított, hogy a kezelés hatékonyságát nem befolyásolja a megelőző CDK4/6-gátló terápia és a HER2-expresszió (1+/2+) mértéke. 45 betegnél (12,1%) észlelték ILD/pneumonitis kialakulását, ez az arány a korábbi vizsgálatokban közölnél alacsonyabb. A DESTINY-Breast03 vizsgálat biztonságossági utánkövetése is megerősítette, hogy a T-DXd jól tolerálható, a T-DXd-vel végzett kezelés hosszabb időtartama ellenére a  $G \geq 3$  és SAE EAIR-ek (exposure-adjusted incidence rates) ritkábbak voltak a T-DXd esetében, mint a TDM1 esetében (2). A hosszabb utánkövetés alatt egy új Grade 2 ILD/tüdőgyulladást jelentettek. A trastuzumab-deruxtecanhoz hasonló új antitest-gyógyszer konjugátum a patritumab-deruxtecan, amely felépítését tekintve anti-HER3 monoklonális antitestből és hozzá szintén hasítható linkerrel kapcsolt topoizoméráz I-gátlóból épül fel (3). A vizsgálati szer tesztelésének alapkonceptióját az emlődaganatokra 30-50%-ban jellemző HER3-overexpresszió képezi. Erősen előkezelt betegpopulációban mutatott ígéretes aktivitást mindhárom emlődaganat-altípusban. A sacituzumab-govitecan (SG) egy anti-trop2 ADC, amely az ASCENT klinikai vizsgálat eredményei alapján törzskönyvezett olyan áttétes triple negatív emlőrák kezelésére, ahol a beteg már  $\geq 2$  vonal szisztémás terápiában részesült. A TROPICS-02 egy 3. fázisú randomizált vizsgálat, amelynek célja az SG hatékonyságának meghatározása HR+/HER2- előrehaladott emlődaganatban, tekintve, hogy a hormonmanipulációk kimerülését követően a betegeknek csak elhanyagolható PFS-t eredményező (medián két-három hónap) kemoterápiákat tudunk választani (4). A vizsgálatba olyan betegek kerülhettek beválasztásra, akik túl voltak a standard CDK4/6-gátló, endokrin és legalább egy vonal taxánkezelésén, emellett kettő-négy vonalban kaphattak már áttétes betegségükre kemoterápiát. A vizsgálatban a sacituzumab-govitecan hatékonyságát és mellékhatásait az orvos által választott kemoterápiával (capecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin) vették össze. Annak ellenére, hogy jelentősen előkezelt, rossz prognózisú betegpopulációról van szó – visceralis áttétes betegek aránya 95%, megelőző kemoterápiás kezelések száma medián három vonal – mind a progressziómentes túlélés, mind a tumorválasz tekintetében kedvezőbb eredményeket látunk az SG-karon. Az SG (vs. TPC) javítja a medián PFS-t (5,5 vs. 4,0 hónap; HR: 0,66; 95%-os CI: 0,53–0,83;  $P = 0,0003$ ); emellett kifejezetten kedvezően alakult a progressziómentes betegek aránya: 6 és 12 hónapos PFS-arány 46% vs. 30%, illetve 21% vs.

7% volt. Az SG vs. TPC numerikus, de nem szignifikáns túlélési előnyt hozott (13,9 vs. 12,3 hónap; HR: 0,84;  $P = 0,143$ ); ORR (21% vs. 14%) és a klinikai haszon aránya (34% vs. 22%) szintén magasabb volt az SG-karon.

A CDK4/6-gátlók az elmúlt évek egyik legnagyobb sikertörténetének számítanak, pozíciójuk jelenleg stabil a HR+/HER2- emlődaganatok kezelésében. Míg fulvestranttal (FUL) kombinálva, döntően endokrin rezisztens populációban, mindhárom CDK4/6-gátlóval közölték már a teljes túlélési adatokat, aromatázgátló backbone mellett, első vonalban választva, eddig csak a ribociclib kombinációs MONALEESA-7, majd MONALEESA-2 vizsgálatok teljes túlélési eredményeit láthattuk, mindkét vizsgálatban szignifikáns teljes túlélési előnyrel a ribociclibkezelés mellett.

Richard S. Finn mutatta be a PALOMA-2 vizsgálat teljes túlélési eredményeit. A vizsgálatba olyan menopauzális nőbetegek kerültek beválasztásra, akik korábban még nem részesültek szisztémás kezelésben áttétes betegségük miatt és kaptak palbociclib (PAL) + letrozol (LET) vagy placebo (PBO) + letrozol kezelést (5). Medián 90 hónap utánkövetési idő után 43 beteg (10%) maradt a PAL+LET és 5 beteg (2%) a PBO+LET kezelésén. Az eredmények értékelése szempontjából meghatározó lehet, hogy a vizsgálati karon a betegek 13%-ának, a kontrollkaron 21%-ának nem volt túlélési adata beleegyező nyilatkozat visszavonása vagy lost of follow-up miatt. A medián OS (95%-os CI) 53,9 hónap (49,8–60,8) volt a PAL+LET karon és 51,2 hónap (43,7–58,9) a PBO+LET karon (HR 0,956 [95%-os CI: 0,777–1,177]; 1-sided  $P = 0,3378$ ), a túlélési adattal nem rendelkező betegek nélkül (posthoc analízis) 51,6 hónap (46,9–57,1) PAL+LET és 44,6 hónap (37,0–52,3) PBO+LET mellett (hazard ratio: 0,869 [95%-os CI: 0,706–1,069]). Mivel a PALOMA-2 vizsgálatban lényegesen magasabb volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a betegségmentes intervallum (disease-free intervall – DFI)  $< 12$  hónap (22%), mint a MONALEESA vizsgálatokban (ML-2 vizsgálatban 1%, ML-7 vizsgálatban 7%), ezért a PALOMA-1 és PALOMA-2 vizsgálatok előre tervezett összesített túlélési elemzését követően annál a betegpopulációnál is megtörtént a teljes túlélési adatok értékelése, akiknél a DFI  $> 12$  hónap. Itt már a medián OS (95%-os CI) lényegesen kedvezőbbben alakult a kombinációs kezelés mellett, 66,3 hónap (52,1–79,7) a PAL+LET karon ( $n = 179$ ) és 47,4 hónap (37,7–57,0) a PBO+LET karon ( $n = 93$ ) (HR: 0,728, 95%-os CI: 0,528–1,005).

A CDK4/6-gátlók progressziómentes túlélésének kérdésével foglalkozik a MAINTAIN vizsgálat, amelyben bármilyen CDK4/6 gátló+endokrin terápián bekövetkező progressziót követően randomizálták a betegeket ribociclib+váltott endokrin terápia, illetve placebo+váltott endokrin terápia (AI→FUL, FUL→exemestan) kezelésre (6). Bár alacsony betegszámú, fázis 2 vizsgálatról

van szó, a szignifikáns PFS-előny mellett igen kedvező tumorválaszt is tudott hozni a ribociclib kombinációs kezelés a placebohoz viszonyítva.

HR-pozitív, HER2-negatív emlődaganatokban a PIK3/AKT/PTEN útvonalon előforduló alteráció igen gyakori. Az útvonalat megcélzó kezelések hatékonyságát számos klinikai vizsgálat elemzi, azonban az eddigi adatok alapján csupán a PIK3-gátló alpelisib és az mTOR-gátló everolimus törzskönyvezett és rendelkezik bizonyított hatékonysággal ebben a betegcsoportban. A FAKTION vizsgálatban, aromatázgátló kezelésen bekövetkezett progresszió után, már az első elemzésekkel szignifikáns PFS-előny igazolódott az AKT-gátló capivasertib+fulvestrant kombinációval a fulvestrant+placebo kezeléssel összevetve, azonban a feltáró elemzések alapján ez az előny függetlennek tűnt a PIK3/AKT/PTEN útvonalon detektált génhiba jelenlététől (7). Ebben az évben *Robert H. Jones* ismertette a kiterjesztett biomarker-elemzés alapján a túlélési eredményeket. A kiterjesztett biomarker-elemzés új generációs szekvenálást takar, amely a korábbi technikával nem alteráltnak minősített daganatok további 25%-ában azonosított PIK3/AKT/PTEN alterációt. Amellett, hogy a frissített teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a capivasertib+fulvestrant kezelés mellett, az alterált/nem alterált csoportok újradefiniálását követően az eredmények azt bizonyítják, hogy mind a progressziómentes, mind a teljes túlélési előny a PIK3/AKT/PTEN alterációt hordozó daganatokra korlátozódik.

Korai prospektív és retrospektív vizsgálatok alapján az oligometasztatikus betegségek túlélési eredményei kedvezőbben alakulnak, amennyiben a standard szisztémás kezelést lokális ablatív terápiával egészítjük ki, azonban ez idáig hiányoztak a megerősítő fázis 3 klinikai vizsgálati adatok. Az NRG-BR002 fázis IIR/III tanulmány célja oligometasztatikus emlődaganatok esetén a standard kezelés+stereotaxiás ablatív sugárkezelés (SBRT) és/vagy sebészi reszekció hatékonyságának összevetése a standard terápiával (8). Bár az ablatív eljárással kezelt területen belül megjelenő új laesiók aránya alacsonyabb volt a vizsgálati karon, a progressziómentes és a teljes túlélést nem javította a kiegészítő lokális kezelés.

## Összefoglalás

1. Az antitest-gyógyszer konjugátumok ígéretes aktivitást mutatnak több emlődaganat-altípusban, megoldást jelenthetnek a tumorheterogenitásra és az emlődaganatokra jellemző fenotípusváltásra.
2. A PALOMA-2 vizsgálatban a teljes túlélés a PAL+LET kezelés mellett numerikusan hosszabb, de a különbség nem szignifikáns. A DFI >12 hónap betegcsoportban mOS 64 hónap (>5 év). A nagyszámú hiányzó

túlélési adat miatt az eredmények értékelése óvatosságot igényel. Az első eredmények a CDK4/6-gátlók progresszió túli alkalmazásával biztatók. A FAKTION vizsgálat megerősíti, hogy a technológia fejlődése nagymértékben hozzájárul a target populáció ideális azonosításához. A vizsgálat eredménye támogatja a driver mutációnak megfelelően választott célzott kezelés koncepcióját.

3. Az oligometasztatikus betegség prognózisa kedvezőbb, mint a kiterjedten áttétes eseteknek. Korábbi adatok alapján a betegség kimenetele tovább javítható, ha a szisztémás kezelést lokális ablatív modalitásokkal (sebészet, SABR) egészítjük ki. Ezt az NRG-BR002 vizsgálat nem erősítette meg, amelynek a háttérben az új generációs szisztémás terápiákkal elérhető kiváló túlélési eredmények állhatnak.

## Irodalom

1. *Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl17):abstr LBA3.
2. *Hamilton EP, Petry V, Bragaia H, Yeoet W, et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Safety follow-up of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl16):abstr1000.
3. *Krop IE, Masuda N, Mukohara T, et al.* Results from the phase 1/2 study of patritumab deruxtecan, a HER3-directed antibody-drug conjugate (ADC), in patients with HER3-expressing metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2022;40(suppl16):abstr 1002.
4. *Rugo HS, Bardia A, Marme F, et al.* Primary results from TROPICS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl 17):abstr LBA1001.
5. *Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al.* Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl17):abstr LBA1003.
6. *Kalinsky K, Accorino MK, Chiuzan C, et al.* A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl17):abstr LBA1004.
7. *Jones RH, Casbard AC, Carucci M, et al.* Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): Overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl16):abstr 1005.
8. *Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA.* NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol* 2022;40(suppl16):abstr 1007.

## A MELANOMA KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Lengyel Zsuzsanna

A molekuláris ismeretek és gyógyszeres kezelési lehetőségek bővülése jelentős változást hozott az elmúlt évtizedben a melanoma ellátásában. Az eltelt egy évben mind adjuváns, mind metasztatikus indikációban bővült a terápiás paletta. Két fontos szekvenciális vizsgálat eredményét is közölték az elmúlt időszakban (Dreamseq, SECOMBIT) [1, 2]. Mindkét vizsgálatban a BRAF V600 mutációt hordozó metasztatikus melanomában szenvedő betegeknél az egyik karon kombinált target (BRAF+MEK inhibitor) kezelést, a másik karon kombinált immunterápiában (ipilimumab+nivolumab) részesültek a betegek. Progresszió esetén, aki addig célzott kezelést kapott, annál ipi+nivo kombinációra váltottak, a másik karon pedig kombinált target terápiával folytatták a kezelést. A SECOMBIT vizsgálatban egy harmadik kar is szerepelt, ahol a betegek kezdetben nyolc hétig részesültek target kezelésben, majd ipi+nivo terápiára váltottak, és progresszió esetén target kezelésben részesültek. Mindkét vizsgálatban a kezdetben kombinált immunterápiában részesülő betegeknél magasabb terápiás válaszadási arány, hosszabb progressziómentes és összesített túlélés volt látható. A SECOMBIT vizsgálat esetében a harmadik karon is magasabb PFS és OS volt látható szemben azzal a csoporttal, ahol target kezeléssel kezdtek. A vizsgálatok esetében érdekes, hogy amennyiben első vonalban alkalmazták az immunterápiát, a kezelésre adott válaszadási arány 45% volt, míg ha a betegek csak másodvonalban kapták, akkor ez lecsökkent 25%-ra [2]. A SECOMBIT vizsgálat alapján a harmadik kar felépítése akár megfelelő terápiás stratégia lehet egy nagyobb tumortömeggel rendelkező beteg kezelésénél a jövőben.

### Újdonságok az ASCO 2022. évi kongresszusáról

#### Adjuváns kezelés reszekált IIB-IIC stádiumú melanomában

Melanoma esetében eddig III-as és reszekált IV-es stádiumú betegek részére volt elérhető törzskönyvezett adjuváns kezelés, annak ellenére, hogy a IIB és IIC stádiumú reszekált melanoma ötéves túlélési adatai közel hasonlóak a IIIB és IIIC stádiumú betegségénél (AJCC 8). A KEYNOTE 716-os vizsgálat eredményei alapján az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (Food and Drug Administration – FDA) 2021

decemberében engedélyezte IIB és IIC stádiumú betegeknél a pembrolizumabbal történő egyéves kezelést. Az idei ASCO-n a vizsgálat III. interim analízisét és a távoli metasztázis nélküli túlélést ismertették. A pembrolizumabkezelést kapó csoportban a betegség kiújulásának a rizikója alacsonyabb volt a placebocsoporttal szemben kétéves utánkövetésnél (HR 0,64; 81,2% vs. 72,8%) is. A távoli metasztázistól mentes túlélés szignifikánsan jobb volt a pembrolizumabkezelésben részesülő betegeknél 27,4 hónap utánkövetésnél (HR 0,64; 88,1% vs. 82,2%) [3].

#### A nem reszekálható III-IV. stádiumú melanoma kezelése

A CHECKMATE 067-es vizsgálat 7 és fél éves utánkövetéses eredményei továbbra is igazolták az első vonalban adott kombinációs immunterápia (nivolumab +ipilimumab) terápiás előnyét mono nivolumab és mono ipilimumabbal szemben. A medián OS kombinációs kezelés esetén 72,1 hó, nivolumab esetén 36,9 hó, míg az ipilimumabkaron mindössze 19,9 hó volt. A kombinációs kezelés hatékonysága mellett meg kell említeni, hogy itt a leggyakoribb a súlyos mellékhatások (3-4. fokozatú) előfordulása, ami a betegek közel egyharmadát érinti. Ugyanakkor a betegek mindössze 36%-ánál volt szükség egyéb terápiára, míg ez 49% volt nivolumab- és 66% ipilimumabkezelésben részesülő betegeknél [4].

A RELATIVITY 047-es vizsgálatban a terápianav betegek első vonalban az egyik karon mono nivolumab, a másik karon nivolumab és relatlimab (anti-LAG3 immunellenőrzőpont-antitest) adásában részesültek. A vizsgálat medián 13,2 hónapnál az elsődleges végpontját elérte, azaz a PFS a fix dózisú nivolumab+relatlimab kombinációnál magasabb volt a mono nivolumabbal szemben (10,1 vs. 4,6 hó; HR 0,75). Az új kombinációs készítmény első vonalbeli alkalmazását metasztatikus melanomában 2022. márciusban az FDA jóváhagyta. A válaszadási arány kombinációs kezelésnél 43,1% volt, míg mono nivolumabterápiánál 32,6%. Alcsoport-analízis tekintetében a nivolumab/relatlimab kombináció jobban teljesített a mono nivolumabkezeléssel szemben az alábbi paramétereket vizsgálva, mint például BRAF-státusz, LDH-szint, tumortömeg. A válaszadási arány némely alcsoportban az 50%-ot is meghaladta, ilyenek például a PD-L1 és LAG-3-pozitív tumorok [5].

A metasztatikus melanoma kezelésében régóta kérdés, hogy a két hatékony kezelés (kombinált target és PD-1/PD-L1 gátló) kombinálása jár-e további progressziómentes és teljes túlélési előnnyel. A hármas kombinációk közül eddig egy vizsgálat, az IMSpire 150 (atezolizumab+vemurafenib+cobimetinib) érte el az elsődleges végpontját (PFS) és került engedélyezésre az FDA által. Az idei ASCO-n ismertették a KEYNOTE 022-es vizsgálat hosszú távú utánkövetéses eredményeit,

ahol a betegek az egyik karon pembrolizumab+dabrafenib+trametinib kezelésben, a másik karon csak kombinált target kezelésben részesültek. A medián 61,2 hónapos utánkövetésnél a hármas kombinációs kar jobb PFS, OS és betegségkontrollt mutatott a csak kombinált kezelést kapó BRAF V600 mutációt hordozó betegekhez képest (medián PFS 17 hó vs. 9,9 hó). Mellékhatások a hármas kombinációban gyakoribbak voltak (6).

*Dummer* és munkatársai hármas kombinációs kezelés hatékonyságát ismertették BRAF V600 mutációval rendelkező agyi metasztatizos, terápianaiiv betegeknél. A vizsgálatban engedélyezett volt a tünetes agyi metasztatizis, a betegek maximum napi 8 mg dexametason adásában részesülhettek, valamint engedélyezett volt korábbi sebészi és stereotaxiás beavatkozás. A betegek a TRICOTEL vizsgálatban atezolizumab+vemurafenib+cobimetinib adásában részesültek. A hármas kombináció hatékonynak bizonyult szteroid adása mellett is, sőt annak dózisa csökkenthető volt a kezelés során. Érdekesség, hogy a tünetes agyi metasztatizos betegeknél a teljes válaszadási arány magasabb volt, mint a nem tünetes betegeknél (7).

A melanoma terápiájának egyik új irányzata a reszekábilis, radiológiai/patológiai vizsgálattal igazolt regionális nyirokcsomó-érintettség esetén (III-as stádium) neoadjuváns terápia alkalmazása. Az ilyen jellegű klinikai vizsgálatok eredményei igen biztatók, akár két ciklus kombinált immunterápiát követően az indexnyirokcsomók jelentős részében, szövettani feldolgozás során „élő” tumorszövet nem volt kimutatható (komplett és közel komplett patológiai válasz [pCR, p-hez közeli CR]; a mintában az élő daganatsejtek száma <10%), így a blokkdisszekció elvégzésétől és további adjuváns kezeléstől is eltekintettek (Prado, Opacineo vizsgálatok).

Ismertették a PRADO neoadjuváns vizsgálat kétéves eredményeit. Azon reszekábilis, III. stádiumú betegeknél, akiknél két ciklus ipilimumab/nivolumab adását követően patológiai és közel patológiai CR alakult ki, nem végeztek blokkdisszekciót és nem részesültek adjuváns kezelésben, és így az RFS 93,3%, a távoli metasztatizis nélküli túlélés 100% volt. Ezen adatok azt erősítik meg, hogy nagyfokú patológiai válasz esetén a teljes blokkdisszekció és adjuváns kezelés biztonsággal elhagyható. Parciális patológiai válasz esetében (az indexnyirokcsomóban két ciklus neoadjuváns ipilimumab/nivolumab adását követően az élő tumorsejtek 10-50%-ban detektálhatók a mintában) a blokkdisszekciót követően alkalmazott adjuváns kezelés a PFS értékét növelte, összehasonlítva korábbi adatokkal (8).

A Neo-TRio neoadjuváns vizsgálat célja a reszekábilis BRAF V600 mutációval rendelkező betegeknél az optimális kombinációs terápia meghatározása. A betegek az egyik karon pembrolizumab, másik karon hármas kom-

binációban (pembrolizumab+trametinib+dabrafenib) és a harmadik karon szekvenciális kezelésben (egy hét dabrafenib+trametinib, majd pembrolizumab) részesülnek az első hat hétben, majd ezt követően a betegeknél komplett blokkdisszekciót végeztek és adjuváns kezelésben részesültek. A hármas kombináció esetében volt a legmagasabb a komplett patológiai válasz és a legmagasabb toxicitás is. A pembrolizumabkarhoz hasonlóan az esemény nélküli és relapsusmentes túlélés hasonló volt a két karon. A vizsgálat további elemzése folyamatban van (9).

### Ritka melanomák

A ritka melanomatípusok közül a metasztatikus ocularis melanoma kezelésében a tebantafusp (az első T-sejt-receptor terápiás szer, bispecifikus fúziós protein) egy fázis 3-as vizsgálatban egyértelműen jobb teljes túlélést biztosított a betegek részére, mint az egyéb vizsgáló által választott terápiás szer (dacarbazin, ipilimumab, PD-1-inhibitor), ezek alapján az FDA és az Európai Gyógyszerügynökség a kezelést jóváhagyta 2022-ben. *Sullivan* és munkatársai ismertették, hogy mely betegpopulációnak származott előnye a tebantafusp további adásából még progresszió esetén is. Ilyen volt a női nem, ECOG 1, alacsony kiindulási LDH-érték kiinduláskor vagy progressziókor alacsonyabb tumortömeg (10).

Összefoglalva: A kombinált immunterápiás készítmények utánkövetéses vizsgálatait a gyógyszerek tartós hatékonyságát igazolták. A hármas kombinációs kezelések eredményei igen biztatók, azonban pontos helyük a melanoma terápiájában még meghatározásra vár. Előrelépés, hogy a magas rizikójú IIB/IIC stádiumú betegek kezelésében a kiújulás rizikójának csökkentésében a pembrolizumab hatásosnak bizonyult a placeboval szemben. A neoadjuváns kezelések ígéreteseknek tűnnek a tartós, kiújulásmentes túlélés tekintetében, azonban rutinszerű alkalmazáshoz még további eredmények szükségesek.

### Irodalom

1. *Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al.* DREAMseq: A phase III trial – ECOG-ACRIN EA6134. ASCO Plenary Series. Abstract 356154. Presented November 16, 2021.
2. *Paolo Antonio Ascierto, Mario Mandala, Pier Francesco Ferrucci, et al.* Phase II study SECOMBIT (sequential combo immuno and target therapy study): A subgroup analysis with a longer follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16suppl):9535. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9535](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9535)
3. *Long GV, Luke JL, Khattak M.* Distant metastasis-free survival with pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: The phase 3 KEYNOTE-716 study. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl17):abstr LBA9500. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17\\_suppl.LBA9500](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9500)
4. *Hodi FS, Sileni VC, Lewis KD.* Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl16):abstr 9522. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9522](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9522)

5. *Tawbi HA, Hodi FS, Lipson EJ.* Nivolumab (NIVO)+relatlimab (RELA) versus NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: OS and ORR by key subgroups from RELATIVITY-047. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl16):abstr 9505. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9505](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9505)
6. *Ribas A, Ferrucci PF, Atkinson V.* Pembrolizumab (pembro) plus dabrafenib (dab) and trametinib (tram) in BRAFV600E/K-mutant melanoma: Long-term follow-up of KEYNOTE-022 parts 1, 2, and 3. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl16):abstr 9516. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9516](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9516)
7. *Dummer R, Queirolo P, Gujjarro AMA, et al.* Atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAFV600 mutation-positive melanoma with central nervous system (CNS) metastases (mets): Primary results from phase 2 Tricotel study. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl16):abstr 9515. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9515](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9515)
8. *Blank CU, Reijers ILM, Saw RPM, et al.* Survival data of PRADO: A phase 2 study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in resectable stage III melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(suppl16):9501. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9501](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9501)
9. *Long GV, Carlino MS, Au-Yeung G.* NeoTrio: Randomized trial of neoadjuvant (NAT) pembrolizumab (Pembro) alone, in sequence (SEQ) with, or concurrent (CON) with dabrafenib plus trametinib (D+T) in resectable BRAF-mutant stage III melanoma to determine optimal combination of therapy. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl16):abstr 9503. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9503](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9503)
10. *Sullivan RJ, Milhem MM, Demidov LV.* Treatment with tivantinib beyond radiographic progressive disease (PD) in metastatic uveal melanoma (mUM). *J Clin Oncol* 2022;40(suppl16):abstr 9585. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9585](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9585)

## A NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

### Árokszallási Anita

Az epithelialis ovariumcarcinomák (EOC) területén a kemorezisztens és a ritka szövettani altípusok első vonalas kezelése vonatkozásában láthattunk a jelen gyakorlatunkban is hasznosítható eredményeket. Bemutatták a GOG-0218 vizsgálat retrospektív analízisét a kemoszenzitivitás szemszögéből, amelyet a KELIM-score alapján jellemeztek. (A kemoterápia mellett a Ca-125-szint változásából meghatározott számérték, kalkulálható a <https://www.biomarker-kinetics.org/CA-125> algoritmus segítségével.) A KELIM alapján kemorezisztensnek ítélt és magas rizikójú tulajdonságokkal bíró (R1 reszekció, IV. stádium) high grade EOC esetén javítja a bevacizumab leginkább az OS-értéket (mOS 29,1 vs. 35,1 hónap) az első vonalas standard carboplatin-paclitaxel (TC) kezeléssel kombinációban (1). Az előrehaladott stádiumú ovarialis clear cell carcinoma első vonalas kezelését vizsgáló retrospektív adatgyűjtés (n=145) szerint a TC-kezeléshez adott bevacizumab szignifikánsan javítja az mPFS- (15 vs. 30 hónap) és mOS- (35 vs. 50 hónap) értékeket is (2).

Biztató eredményeket mutattak be továbbá a neoadjuváns kemoterápia és ruxolitinib kombinációval (3), első vonalas fenntartó kezelésként alkalmazott rucaparib nevű PARP-gátlóval (4) és a relacorilant nevű glükokortikoid-receptor-modulátorral platinarezisztens recidiváló EOC kezelésében (5).

A recidiváló/metasztatikus endometriumcarcinoma (r/mEC) mikroszatellita-instabil (MSI-H) alcsoportjának másodvonalas kezelésére FDA- és EMA-engedéllyel is rendelkező dostarlimab törzskönyvezési vizsgálatának (GARNET) 27 hónapos utánkövetéssel nyert eredményeit mutatták be: ORR 45%, DCR 60%, mPFS hat hónap, az mDOR- és mOS-értéket még nem érte el a vizsgált populáció (6). Dostarlimab Magyarországon egyelőre csak klinikai vizsgálat keretei között hozzáférhető. Egy fázis III vizsgálat az r/mEC első vonalas, objektív választ eredményező kemoterápiát követő fenntartó kezelésre irányult, jelenleg standard of care fenntartó terápia ebben az indikációban nincs. A vizsgálati szer a selinexor, amely a tumorsuppresszor gének, mint például a p53 sejtmagból kifelé irányuló transzportját gátolja. A vad típusú p53-at expresszáló EC esetén a selinexor fenntartó terápia 10 hónapos mPFS-nyúlást eredményezett a placebokarhoz viszonyítva (13,7 vs. 3,7 hónap), míg abnormális p53-expresszió esetén a placebokban bizonyult hosszabbnak az mPFS (3,7 vs. 5,6 hó) (7).

A recidiváló/metasztatikus méhnyakrák első vonalas kezelésében a klinikai gyakorlatot megváltoztató vizsgálatként tartható számon a KEYNOTE-826, amely alapján a korábbi standard terápia (cisplatin-paclitaxel±bevacizumab) pembrolizumabmal való kiegészítése javasolható CPS ≥1 esetén (FDA-, EMA-törzskönyv) (8). Az ASCO-n bemutatott alcsoport-analízisek szerint a pembrolizumab hozzáadása előnyösnek bizonyult valamennyi elemzett alcsoportban (adeno- és laphámcarcinoma, carboplatin-cisplatin, megelőző kemoradioterápia±bevacizumab) (9). A 2021-es évben az FDA által méhnyakrák másodvonalas kezelésében törzskönyvezett tisotumab-vedotin (TV, szövetifaktor-ellenes antitest-gyógyszer konjugátum) jelenleg Magyarországon csak klinikai vizsgálat keretében érhető el. Az ASCO-n prezentált háromkarú vizsgálatban a TV-t kombinációban vizsgálták carboplatinval első vonalban és pembrolizumabmal első, másod- és harmadvonalban. Az interim analízis eredményei pozitív kicsengésűek, azonban a jelenlegi terápiás algoritmusba nehezen beilleszthetők (10).

### Irodalom

1. *You B.* Identification of the ovarian cancer patients experiencing the highest benefit from bevacizumab in first-line setting based on their tumor intrinsic chemosensitivity (KELIM): GOG-0218 validation study.
2. *Seki T.* Bevacizumab as first-line chemotherapy improves survival outcomes for advanced ovarian clear cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis.

3. Landen C. A phase I/II study of ruxolitinib with frontline neo-adjuvant and post-surgical therapy in patients with advanced epithelial ovarian, Fallopian tube, or primary peritoneal cancer.
4. Monk B. ATHENA-MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45): A randomized, double-blind, phase 3 trial evaluating rucaparib monotherapy versus placebo as maintenance treatment following response to first-line platinum-based chemotherapy in ovarian cancer.
5. Colombo N. Overall survival data from a 3-arm, randomized, open-label, phase 2 study of relacorilant, a selective glucocorticoid receptor modulator, combined with nab-paclitaxel in patients with recurrent platinum-resistant ovarian cancer.
6. Oaknin A. Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability-high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study.
7. Makker V. Randomized phase III study of maintenance selinexor versus placebo in endometrial cancer (ENGOT-EN5/GOG-3055/SIENDO): Impact of subgroup analysis and molecular classification.
8. Colombo N. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. NEJM 2021;385:1856-67.
9. Tewari KS. Pembrolizumab+chemotherapy in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Subgroup analysis of KEYNOTE-826.
10. Lorusso D. Tisotumab vedotin (TV)+pembrolizumab (pembro) in first-line (1L) recurrent or metastatic cervical cancer (r/mCC): Interim results of ENGOT Cx8/GOG 3024/innovaTV 205.

## AZ UROONKOLÓGIAI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI – PROSZTATA

### Maráz Anikó

*Metasztatikus hormonérzékeny prosztatarák (mHSPC) kezelésének új eredményei*

1. ENZAMET trial (Abstr. 5004): Az ANZUP munkacsoport által tervezett, prospektív, kétkarú vizsgálatban mHSPC-s betegek vettek részt. 2020-ban már az interim analízis ismertetésre került, amely szerint az enzalutamid hozzáadása androgén deprivációs terápiához (ADT) javítja a progressziómentes (rPFS) és teljes túlélést (OS) (HR 0,70) klasszikus nem szteroid antiandrogén (NSAA) és ADT kombinációval szemben. Jelenleg a hároméves OS-adatok alapján mHSPC-ben az enzalutamid ADT mellett kedvezőbb túlélést mutat szinkron kis volumenű áttétes betegségben NSAA+ADT-vel szemben, ha nem szükséges korai docetaxel (DOC) -terápia (HR 0,51), valamint szinkron áttétes low volume betegeknél docetaxel alkalmazása után is (1).

2. CHART study (Abstr. 5005): A kínai munkacsoport által ismertetett SHR3680 készítmény egy új „lutamid” (rezvilutamid), amelynek ADT-vel kombinált hatékonyságát nagy volumenű betegeknél értékelték bicalutamid+ADT-vel szemben, fázis 3 vizsgálat alapján. A betegek 90%-a a kínai populációból került ki és szinkron áttétes volt. A rezvilutamid superior lett bicalutamid+ADT kombinációval szemben rPFS (HR 0,44) és OS (HR 0,58) tekintetében, valamint minden másodlagos végpontban (PSA progresszióig eltelt idő HR 0,25, új, vázrendszert érintő esemény HR 0,65, új prosztata-daganat-ellenes terápia HR 0,33) (2).
3. ARASENS study ASCO GU2022: Ebben a fázis 3 vizsgálatban darolutamid+6xDOC+ADT összehasonlítása történt 6xDOC+ADT-vel mHSPC-s 1305 betegnél. A triplet hatására hosszabb OS, 32,5% halálozási rizikócsökkenés következett be a doubletthez képest (3). Jelenleg még nem tisztázott, hogy a triplet kezelésből kik profitálnak, de egyértelmű, hogy minden mHSPC-s betegnél előnyös az ADT intenzifikálása, azaz ne maradjon mHSPC-s beteg csak ADT-n!

### *Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák (mCRPC) elsővonalas kezelése*

Az mCRPC precíziós ellátásának hátterében a betegek 20-30%-ában igazolható a DNS repair rendszer (DRR) mutációja, amelynek célzásában jó hatékonyságúak a PARP-gátlók.

1. BRCAAway study (Abstr. 5018): A fázis 2 prospektív studyban mCRPC első vonalban HRR-hibás betegeknél vizsgálták az abirateron-acetát-prednizolon (AAP)-olaparib (OLA) vs. OLA-AAP szekvenciák és az AAP+OLA kombináció hatékonyságát. A vizsgálatban az AAP+OLA kombináció hatására kedvezőbb rPFS (10,4 hó AAP, 11,3 hó OLA, not reached AAP+OLA) és 12 hónapos PFS mutatkozott (4).
2. PROPEL study (Abstr. 5019): A fázis 3 vizsgálatban az OLA+AAP hatékonysága ismert volt (rPFS 24,8 vs. 16,6 hó) placebo (pbo)+AAP kombinációval szemben retrospektíven értékelt HRR-mutáns betegeknél. Jelenleg a toxicitási adatokat ismertették, amely szerint AAP+OLA mellett magasabb AE-arány (G3 anémia 16 vs. 3%, vtv.-transzfúzió 16 vs. 4%, vénás thromboemboliás esemény 7 vs. 2%) fordult elő (5).
3. MAGNITUDE (Abstr. 5020): A fázis 3 studyban AAP+niraparib (NIRA) kombináció összehasonlítása történt AAP+pbo-val, külön kohorszban értékelve HRR-mutáns és nem mutáns eseteket. Az AAP+NI-RA kombinációval HRR+ esetekben kedvezőbb rPFS volt elérhető, fentiek alapján ARTA és PARP-I között szinergista hatás feltételezhető. Jelen publikációban ismertették, hogy a BRCA-mutációkon túl a PALB2-, CHEK2- és HDAC2-mutáns esetekben mindkét végpont teljesült, CDK12 és ATM esetén nem (6).



### Metasztatikus CRPC harmadvonalas kezelése, androgén receptor target kezelés (ARTA) és DOC után

A PSMA magasan expresszáldó transzmembrán protein prosztatarákban (PC), magas expressziója kedvezőtlen prognózissal társul. A PSMA fehérje azonos diagnosztikus és terápiás célpontja az új izotópos lehetőségeknek, így a <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 a jövő teranosztikumuma PC-ben.

1. TheraP trial (Abstr. 5000): Az első fázis 2 vizsgálat volt, amelyben ARTA és DOC után elemezték a <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 vs. cabazitaxel (CBZ) hatékonyságát. Jelenleg a hároméves követési adatok alapján <sup>177</sup>Lu-PSMA hatására 39%-kal kedvezőbb rPFS, míg azonos OS-adatokat ismertettek CBZ-hez képest. A PSMA standard uptake value (SUV) mean  $\geq 10$  prediktív biomarkerként definiálták a PSA50-RR alapján (7).
2. VISION trial (Abstr. 5001): VISION fázis 3 studyban mCRPC-s betegeknek vizsgálták ugyancsak ARTA és DOC után a <sup>177</sup>Lu-PSMA hatékonyságát a vizsgálat által választható bármely standard of care (SOC) terápiával szemben. A betegeknek legalább 1 PSMA-pozitív laesiója volt, PSMA-negatív laesiók nélkül. A <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 hatására javult az rPFS és OS a SOC-cel szemben, függetlenül a megelőző kezelések és konkómittáns SOC-terápiák típusától (8).
3. RALU trial (Abstr. 5040): A vizsgálat eredményei alapján a <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 biztonságossággal alkalmazható Ra-223 izotópos terápia után, ha 60 nap eltelik a két kezelési típus között (9).

### Irodalom

1. Davis ID, Martin AJ, Zielinski RR, et al. Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). J Clin Oncol 2022;40(suppl17):abstr LBA5004.
2. Ye DW, Gu W, Han W, et al. A phase 3 trial of SHR3680 versus bicalutamide in combination with androgen deprivation therapy (ADT) in patients with high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). J Clin Oncol 2022;40(suppl16):abstr 5005.
3. Smith MR, Hussain MHA, Saad F, et al. Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial. Journal of Clinical Oncology 2022;40(6 suppl):13.
4. Hussain MHA, Kocherginsky M, Agarwal N, et al. BRCAAWAY: A randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone+olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA repair defects. J Clin Oncol 2022;40(suppl 16):abstr 5018.
5. Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ, et al. Tolerability of abiraterone (abi) combined with olaparib (ola) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Further results from the phase III PROpel trial. J Clin Oncol 2022;40(suppl 16):abstr 5019.
6. Sandhu S, Attard G, Olmos D, et al. Gene-by-gene analysis in the MAGNITUDE study of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) in patients (pts) with metastatic

castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. J Clin Oncol 2022;40(suppl 16):abstr 5020.

7. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. TheraP: <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel – Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). J Clin Oncol 2022;40(suppl 16):abstr 5000.
8. Vaishampayan N, Morris MJ, Krause BJ, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 in PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer: Prior and concomitant treatment subgroup analyses of the VISION trial. J Clin Oncol 2022;40(suppl 16):abstr 5001.
9. Rahbar K, Essler M, Eiber M, et al. Safety and survival outcomes in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with lutetium-177-prostate-specific membrane antigen (<sup>177</sup>Lu-PSMA) after radium-223 (<sup>223</sup>Ra): Interim analysis of the RALU study. J Clin Oncol 2022;40(suppl 16):abstr 5040.

## AZ UROONKOLÓGIAI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI – VESE, HÓLYAG

### Vajdics Tímea

Az idei évben a veserák témakörében a konferencián nem mutattak be olyan fázis 3 vizsgálatot, amelynek eredményei megváltoztatnák az eddigi klinikai gyakorlatot. A metastatikus veserák első vonalas kezelésében jelenleg standard terápiaként szerepel az immunterápiák kombinációja, illetve immunterápia tirozinkináz-gátlóval együtt alkalmazva. Ezeknek a kombinációknak a törzskönyvező vizsgálataiból ismertettek újabb alcsoport-elemzéseket, fókuszba került a szekvencia kérdése. Két fázis 3 vizsgálat (KEYNOTE-426, CLEAR) megerősítette, hogy a kombinációs terápiára (tirozinkináz-gátló+immunterápia) progrediáló betegeknek a másodvonásban alkalmazott VEGF-gátlóval javult a progressziómentes túlélés a kontrollkarhoz képest (40,1 vs. 27,7 hónap), axitinib+pembrolizumab vs. sunitinib (1), 24 hónapra vonatkozó PFS2-ráta 72,7 vs. 54,2% lenvatinib+pembrolizumab vs. sunitinib (2). Jelenleg több kombinációs terápia is alkalmazható első vonalban, ez idáig nem találtak olyan biomarkert, amelynek prognosztikus vagy prediktív értéke lenne. A CheckMate 214 (3) vizsgálatban összefüggést találtak a nivolumab+ipilimumab alkalmazása során az életminőség változása és a klinikai kimenetel között (67,8 vs. 32 hónap HRQoL responders vs. nonresponders), a CheckMate 9ER (4) vizsgálatban pedig a kombinációs karon (cabozantinib+nivolumab) a terápiás válasz mélysége (cabozantinib+nivolumab)

korellációt mutatott a kezelésre adott válasz időtartamával. A veserák adjuváns kezelése az elmúlt évben került újra a figyelem középpontjába, a KEYNOTE-564 vizsgálat eredménye alapján nagy rizikójú betegeknél jelenleg pembrolizumabkezelés alkalmazható. Az idei évben a vizsgálat további végpontjait ismertették (távoli metasztázismentes túlélés, első szisztémás kezelésig eltelt idő) (5), amelyek alátámasztották a terápia előnyét ebben a betegcsoportban. Jelenleg további új kezelési lehetőség adjuváns indikáción nem jön szóba. A kongresszuson bemutatták az EVEREST vizsgálat (6) végeredményét, amely alapján az everolimus (Mtor-gátló) nem javasolható ebben az indikációban.

A hólyagdaganatok esetében szintén nem került ismertetésre olyan fázis 3 vizsgálat, amely a jelenlegi standard terápiát megváltoztatná, de több új biztató eredményeket mutató kezelési lehetőséget is szemléltettek. Korai hólyagrák esetén BCG-refrakter betegeknél eddig egyedüli terápiaként a cystectomy jött szóba. A 2020-as ASCO-n került bemutatásra a QUILT 3032 vizsgálat (7), amelyben BCG-t úgynevezett szuperagonistával (IL15) kombinálva magas komplett remissziót (71%) értek el, amihez hosszan tartó terápiás válasz (26,6 hónap) társult. Ez az intravesicalisan alkalmazott terápia ígéretes lehetőség a cystectomy késleltetésére ebben a betegcsoportban. Izominvazív nem metasztatikus hólyagrák esetén jelenleg standard terápia a neoadjuváns cisplatin+gemcitabin kezelést követő radikális műtét. Azoknál a betegeknél, akik cisplatinkezelésre nem alkalmasak, jelenleg nincs standard neoadjuváns terápia. AZ AURA fázis 2 (8) vizsgálatban a monoterápiában alkalmazott avelumabbal jelentősen magasabb komplett remissziót értek el, mint az avelumab+kemoterápia (paclitaxel+gemcitabin) kombinációjával. A patinakezelésre alkalmas betegcsoportban pozitív eredményeket mutat a perioperatív kemo-immunoterápia (SAKK 06/17: durvalumab+gemcitabin+cisplatin) alkalmazása (9). Metasztatikus hólyagrák esetében jelenleg standard kezelés a kemoterápia+fenntartó immunterápiával kombinálva, illetve platinakezelésre alkalmatlan betegek esetében az immunterápia monoterápiában alkalmazva. A COSMIC vizsgálatban (10) cabozantinib+atezolizumab kombinációjával magas betegségkontrollt értek el mindkét betegcsoportban [cisplatinkezelésre alkalmatlan betegeknél: 80%, cisplatinkezelésre alkalmas betegeknél: 63%], valamint másodvonalas alkalmazásban (61%). Ez a kombináció reménytelen eredményeket mutat, de a hosszú távú túlélési adatokat még nem ismerjük. A kombináció széles körű alkalmazását korlátozhatja a magas toxicitás, amely a betegek jelentősebb részénél a kezelés megszakításához vezet. A kongresszuson ismételtelen előtérbe került a HER2-pozitív hólyagdaganatoknál a célzott terápiák alkalmazása. A korábbi HER2-gátlókkal végzett vizsgálatok metasztatikus hólyagrák esetében nem hoz-

ták meg a várt eredményeket. A konferencián ismertetek egy új HER2-gátló antitest-gyógyszer konjugátumot (disitamab-vedotin), ami immunterápiával (toripalimab) kombinációban (11) kifejezetten magas terápiás választ (71,8%) mutatott, a készítmény HER2-t alacsonyan expresszáló tumorok esetében is hatékonyan találták. A terápia eredményességét a korábbi HER2-gátlóktól eltérő molekulaszervezetnek tulajdonították a szakértők.

## Irodalom

1. Powles T, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Analysis of progression after first subsequent therapy in KEYNOTE-426. Abstract #4513
2. Hoss MV, et al. Impact of subsequent therapies in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) receiving lenvatinib plus pembrolizumab (LEN+PEMBRO) or sunitinib (SUN) in the CLEAR study. Abstract #4514
3. Cella D, et al. The relationship between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate (CM) 214. Abstract #4502
4. Suárez C, et al. Association between depth of response (DpOR) and clinical outcomes: Exploratory analysis in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 9ER. Abstract #4501
5. Choueiri TK, et al. Adjuvant pembrolizumab for postnephrectomy renal cell carcinoma (RCC): Expanded efficacy analyses from KEYNOTE-564. Abstract #4512
6. Ryan CW, et al. EVEREST: Everolimus for renal cancer ensuing surgical therapy – A phase III study (SWOG S0931, NCT01120249). Abstract LBA #4500
7. Chamie K, et al. Final clinical results of pivotal trial of IL-15R $\alpha$ Fc superagonist N-803 with BCG in BCG-unresponsive CIS and papillary nonmuscle-invasive bladder cancer (NMIBC). Abstract #4508
8. Chanza NM, et al. Avelumab as the basis of neoadjuvant regimen in platinum-eligible and -ineligible patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: AURA (Onco-distinct-004) trial. Abstract #4517
9. Cathomas R, et al. Perioperative chemioimmunotherapy with durvalumab for operable muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC): Primary analysis of the single arm phase II trial SAKK 06/17. Abstract #4515
10. Pal SP, et al. Cabozantinib (C) in combination with atezolizumab (A) in urothelial carcinoma (UC): Results from Cohorts 3, 4, 5 of the COSMIC-021 study. Abstract #4504
11. Xinan Sheng, et al. RC48-ADC for metastatic urothelial carcinoma with HER2-positive: Combined analysis of RC48-C005 and RC48-C009 trials. Abstract #4520

## A SZARKÓMA KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Hideghéty Katalin, Pápai Zsuzsanna

Neoadjuváns terápiák: Nagyon fontos Magyarországon hangsúlyozni, hogy a lágyrész-szarkómákban a neoadjuváns kemo- és sugárterápia a standard kezelések részévé vált, egyre széleskörűbben alkalmazzák. Így egy

korábbi európai randomizált multicentrikus vizsgálat három ciklusban neoadjuváns epirubicin+ifoszfamid (EI) a szövettan alapján testre szabott (histology tailored – HT) kezelési sémával szemben a myxoid sarcoma kivételével az összes többi szövettanú lokalizált, magas kockázatú lágyrész-szarkómában az EI bizonyos fokú fölényét mutatta. Liposzarkómában (MLPS), az EI- és a HT-kezelés egyenértékűnek bizonyult. Ezt az MLPS-csoportot bővítették ki azzal a céllal, hogy felmérjék a HT-sémának az EI-hez viszonyított noninferioritását (1). A betegek (pts) lokalizált, nagy kockázatú (3-as fokozat; mérete >5 cm; mélyen elhelyezkedő), differenciálatlan pleomorf szarkómában, leiomyosarcomában, rosszindulatú perifériás ideghüvely-daganatban, synovialis szarkómában, illetve végtagi vagy törzsfal-MLPS-ben szenvedtek. 2011 májusa és 2020 júniusa között 101 nagy kockázatú MLPS-ben szenvedő beteget randomizáltak, 56-ot EI- és 45-öt HT-sémára. A medián követési idő 66 (37–89) hónap volt. A DFS és a teljes túlélés valószínűsége 60 hónap után 0,86 versus 0,73 (HR: 0,60; 95%-os CI: 0,24–1,46; log rank  $p=0,26$  DFS esetén) és 0,88 versus 0,90 (HR: 1,20; 95%-os CI: 0,37; -3, log rank  $p=0,77$  OS esetén) a HT- és EI-karban. Az ötéves megfigyelt és Sarculator által megjósolt OS 0,89 (95%-os CI 0,82–0,97) és 0,80 volt minden betegnél. Ezek alapján megállapítható, hogy az MLPS kiterjesztett kohorszában a trabektedin neoadjuváns terápia nem volt rosszabb, mint az EI.

Egy másik vizsgálatban a standard preoperatív kemoradioterápiához pazopanib hozzáadása újabb követési eredményeit mutatták be gyermek- és felnőttkori nem rhabdomyosarcoma lágyrész-szarkómában (NRSTS) (2). Az A karon pazopanibot (<18 év: 350 mg/m<sup>2</sup>/nap; ≥18 évesek: 600 mg/m<sup>2</sup>/nap) kaptak ifoszfamiddal (7,5 mg/m<sup>2</sup>/ciklus) és doxorubicinnel (75 mg/m<sup>2</sup>/ciklus) kombinálva 45 Gy sugárkezeléssel együtt, majd primer reszekció történt a 13. héten, és további kemoterápia a 25. hétig 2014 júliusa és 2018 októbere között. A leggyakoribb szövettan a synovialis szarkóma (n=42) és differenciálatlan pleomorf szarkóma (n=19) volt. 2021. december 31-én a 3,3 éves medián túlélési követés mellett a hároméves eseménymentes túlélés (EFS) 52,5% (95%-os CI: 34,8–70,2%) volt az A karon és 50,6% (32–69,2%) a B sémánál ( $p=0,8677$ ). A hároméves teljes túlélés 75,7% (59,7–91,7%) volt az A és 65,4% (48,1–82,7%) a B karon ( $p=0,1919$ ). Így bár a közel teljes patológiai válasz aránya szignifikánsan nagyobb volt a pazopanibkaron, a túlélési eredmények statisztikailag nem különböztek szignifikánsan a két csoport között. Ezen vizsgálat legfőbb üzenete, hogy az RT- ifoszfamid/doxorubicin standard neoadjuváns kezelés közepes és nagy kockázatú törzs/végtag NRSTS-ben szenvedő gyermekeknél és felnőtteknél is, továbbá, hogy a bizonyos szarkómák klinikai vizsgálatában az életkori csoportok összevonhatók.

Új gyógyszerként tanulmányozták az MDM2-inhibitor navtemadlint, amely a p53-funkció helyreállításával az apoptózist fokozza, standard dózisu sugárkezeléssel kombinálva, STS-ben két kohorszban (A végtag vagy testfal; B has/medence/retroperitoneum lokalizációkban) (3). A standard dózisu preoperatív sugárkezeléssel egyidejűleg adott neoadjuváns PO navtemadlint jól tolerálták a WT p53 STS-ben szenvedő betegek napi 120 mg-os, heti ötnapos dózisban. Megvalósítható az NGS szekvenálási eredmények integrált biomarkerként történő beépítése a neoadjuváns sugárterápia sugárérzékesítő anyagokkal történő kombinációjánál klinikai vizsgálatába.

Lokoregionálisan előrehaladott, nem operálható, illetve recidiváló/metasztatikus STS kezelésében vizsgálták egy másik sugárérzékesítő, a DNS-károsodások javításában fontos szerepet betöltő poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) -gátló olaparib (O) aktivitását sugárterápiával (EBRT) kombinálva, lokálisan előrehaladott lágyrész-szarkómában (STS) vizsgálva megállapították a kombináció jó tolerálhatóságát és jelentős stádiumcsökkenésről számoltak be (4). A kezelték majdnem felénél műtétet tudtak végezni, 30%-ban jó eredménnyel, a többiekénél pedig az eddigi követéssel (hat hó) SD-t sikerült elérni.

A LEADER Ib/II. fázisu vizsgálat előrehaladott liposzarkóma (LPS) és leiomyosarcoma (LMS) lenvatinib (L)+eribulin (E) kombinációjára hatékonyságáról szóló korábbi közléseket frissítették a szerzők (5). A maximum két vonalbeli kemoterápia után bevalogatott betegek tumorválasza RECIST 1.1 szerinti ORR 20% (6/30) (95%-os CI 10–53%); 20,1 hónapos medián követési idő után a medián PFS és hat hónapos PFS-arány 8,56 hónap (95%-os CI 4,4-et nem ért el – NR), illetve 59% volt. Az LMS (8,56 hónap, 95%-os CI 4,17 – NR) és az LPS (11,36 hónap, 95%-os CI 4,4 – NR) medián PFS-e nem különbözött szignifikánsan ( $p=0,73$ ). A medián OS és a 12 hónapos OS-arány 26,2 hónap (95%-os CI: 21,4 – NR), illetve 89% volt, de az LPS szignifikánsan rosszabb OS-t mutatott (HR 3,5,  $p=0,04$ ). Az L+E ígéretes hatékonyságot mutatott 14 mg lenvatinibdózis (a 18 mg-mal szemben) jobb mellékhatásprofilot mutatott az aktivitás veszélyeztetése nélkül.

Egy újabb célzott molekula, a prexasertib (PRX) a CHK1 inhibitora, megakadályozza a mitotikus katasztrófához vezető DNS-javítást, és fokozhatja a DNS-károsító kemoterápia aktivitását. A géntranszlokációt mutató szarkómák magas szintű replikációs stressz miatt preklinikai modellekben érzékenyeknek bizonyultak a CHK1-gátlásra. Ezért elindították PRX irinotekán (irinon) I./II. fázisu vizsgálatát 12 hónaposnál idősebb, relapsus vagy refrakter dezmozoplasztikus kis kerek sejtes tumor (DSRCT) és a rhabdomyosarcoma (RMS) esetén (6). A tanulmány teljesítette elsődleges célját: a PRX+irinon

ígéretesnek bizonyult DSRCT-ben. A PRX irinóval kombinált RP2D-értéke PRX 105 vagy 150 mg/m<sup>2</sup> (>21 év vagy <21 év) az első napon+irinó 20 mg/m<sup>2</sup> öt napon keresztül 21 napos ciklusokban, a növekedési faktor támogatásával sikeresen kezelt mieloszuppresszió mellett.

Szintén preklinikai vizsgálatokból került fázis I-es klinikai vizsgálatba, lokálisan kiújuló, nem reszekálható vagy metasztatikus/refrakter leiomyosarcomában (LMS) az unesbulin (PTC596) egy mikrotubulus-polimerizációt gátló anyag, amely fokozza a dakarbazin (DTIC) aktivitását (7). A 300 mg BIW unesbulin 21 naponként 1000 mg/m<sup>2</sup> DTIC-vel kombinálva jól tolerálható volt, és ígéretes hatékonyságot mutatott az előrehaladott LMS-ben szenvedő, erősen előkezelt betegpopulációban. A továbbiakban randomizált, placebokontrollos, fázis 2/3 vizsgálatot terveznek.

A spanyol szarkómakutató csoport (GEIS) fázis II-es vizsgálatban értékelt egy CDK4/6 gátló palbociclib hatóanyagát CDK4 overexpresszáló szarkómákban, kivéve a dedifferenciált liposzarkómát (DD LPS) (8). Azoknál a betegeknél, akiknél a CDK4 expressziója meghaladta a medián értéket, az mPFS 5,9 m [95%-os CI 1,4–10,4] vs. 1,9 m [95%-os CI 0,6–3,2], p=0,046; és teljes túlélés is szignifikánsan hosszabb volt: 15,5 m [95%-os CI 6,8–24,3] vs. 10,6 m [95%-os CI 0–23,2], p=0,047.

Meg kell említeni a teljesség kedvéért a SABR-COMET vizsgálat eredményét oligometasztatikus szarkómák sztereotaktikus sugárkezelésével – átlagosan 22 hónapos túlélési előny, ami öt év után 24,6%-os abszolút előnynek felel meg, illetve a STEREOSARC fázis 2 tanulmányt konkomittáns atezolizumab sugárkezelés biztató kimenetelét STS oligometasztázisaiban.

Végül essék szó az immunterápiákról, amelyekkel más szolid tumorokban oly jó eredmények érhetőek el, a szarkómák kezelésében azonban nem hoztak drámai javulást. Egy széles körű áttekintésben a PD1-PD-L1 gátlók doxorubicinnel, axitinibbel, illetve trabectedinnel kombinálva 15-30% közötti ORR-t mutattak. Új megközelítésként vizsgálták a letetresgen autoleucel (lete-cel) hatékonyságát előrehaladott/áttétes myxoid/kerek sejtes liposarcomában (MRCLS) (9). Ez egy autológ T-sejtes terápia, amely NY-ESO-1 daganatokat céloz meg genetikailag módosított, nagy affinitású T-sejt-receptor segítségével. Az MRCLS egy szarkóma, amely rosszul reagál a jelenlegi immunterápiás megközelítésekre és korlátozott kezelési lehetőségekre. Az NY-ESO-1 antigén az MRCLS daganatok 80-90%-ában expresszálódik, így ez ígéretes célpontnak tűnik. A jelen követség mellett az egy dózisu lete-cel kezelés értékelhető tumorellenes aktivitást mutatott, beleértve a tumorválaszt és a hosszú medián PFS-t, elfogadható biztonsági profillal az előrehaladott és metasztatikus MRCLS-ben szenvedő betegeknél.

## Összefoglalás

A „százcú”, heterogén tumorcsoportot magába foglaló szarkómák kezelésében a szövettan, lokalizáció, illetve molekuláris faktorok alapján meghatározott kombinációk individualizálják a terápiát. Új támadáspontú, molekulárisan célzott vegyületek ígéretes korai fázisú vizsgálatai zárultak le. Ezek közül a sugárérzékenyítő vegyületek alkalmazása, továbbá a sugárterápia fejlődése, érzékeny biomarkerek bevezetése lehetővé teszi a lokoregionálisan előrehaladott és oligometasztatikus szarkómák kezelésének optimalizálását, személyre szabását. A neoadjuváns kemoradioterápia egyidejű és szekvenciális formában is meghatározó eleme a sikeres szerv-, illetve funkciómegtartást célzó komplex kezeléseknek.

## Irodalom

1. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: Results of the expanded cohort of myxoid liposarcoma of the randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group (ISG), the Spanish Sarcoma Group (GEIS), the French Sarcoma Group (FSG), and the Polish Sarcoma Group (PSG). *Journal of Clinical Oncology*; 2022. 40.10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.11508.
2. Weiss AR, Chen YL, Scharschmidt T, et al. Outcomes following preoperative chemoradiation +/- pazopanib in non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma (NRSTS): A report from Children's Oncology Group (COG) and NRG Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):11504.
3. Welliver MX, Torres-Saavedra PA, Van Tine BA, et al. NRG-DT001 phase Ib trial of neoadjuvant navtemadlin (previously AMG232 and KRT232) concurrent with preoperative radiotherapy in wild-type p53 soft tissue sarcoma of the extremity and body wall. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):11521.
4. Sargos P, Sunyach MP, Ducassou A, et al. Preliminary results of a phase IB study of olaparib with concomitant radiotherapy in locally advanced/unresectable soft-tissue sarcoma from the French Sarcoma Group. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):11522.
5. Chen TW, Yen CC, Hong RL, et al. A phase Ib/II study of the combination of lenvatinib (L) and eribulin (E) in advanced liposarcoma (LPS) and leiomyosarcoma (LMS) (LEADER): Efficacy updates. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):11506.
6. Slotkin EK, Mauguen A, Ortiz MV, et al. A phase I/II study of prexasertib in combination with irinotecan in patients with relapsed/refractory desmoplastic small round cell tumor and rhabdomyosarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):11503.
7. Van Tine BA, Ingham M, Attia S, et al. A phase 1b study of unesbulin (PTC596) plus dacarbazine for the treatment of patients with locally recurrent, unresectable, or metastatic relapsed/refractory leiomyosarcoma.
8. Broto JM, Garcia JM, Moura DS, et al. Phase II trial of palbociclib in advanced sarcoma overexpressing CDK4 gene excluding dedifferentiated liposarcoma (DD LPS): A study from the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS).
9. D'Angelo SP, Druta M, Van Tine BA, et al. Primary efficacy and safety of letetresgene autoleucel (lete-cel; GSK3377794) pilot study in patients with advanced and metastatic myxoid/round cell liposarcoma (MRCLS). *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):11500.

## A TUMORBIOLÓGIA ÉS PRECÍZIÓS MEDICINA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI – TUMORBIOLÓGIA

Tímár József

### Agyi áttétek genetikai sajátosságai

Az elmúlt években egyre nagyobb számú adat gyűlt össze arról, hogy az agyi áttétek mennyiben térnek el a primer tumortól, illetve a más zsigeri szervi áttétektől genetikailag, biológiailag és terápiás érzékenység szempontjából. A tüdőrákok, elsősorban az adenocarcinómák esetében az figyelhető meg, hogy az EGFR-mutációbeli eltérés a primer tumorhoz képest relatíve ritka (7%). Ugyanakkor, ha a T790M-rezisztencia-mutáció szempontjából elemezték az adatokat, azt látták, hogy ennek a gyakorisága a nem agyi áttétekben 41%, míg az agyi áttétekben csak 17% EGFR-inhibitor kezelés után, ami annak tudható be, hogy ezek a gyógyszerek gyengén penetrálnak a vér-agy gáton, így az agyi áttétekben nem tudnak olyan genetikai szelekciós hatást kifejteni. Érdekes módon az ALK fúziós gén szempontjából az agyi áttétek gyakorlatilag nem térnek el más áttétektől vagy a primer tumortól, ami arra utal, hogy ez a génhiba nagyon korai klonális genetikai eltérés lehet. Ugyanakkor, a KRAS-mutáció szempontjából a legnagyobb az eltérés az agyi áttétekben (13%) a primer tumorhoz képest, ami intő jel kell, hogy legyen a progrediáló daganatok genetikai profiljának megítélésében és terápia indikációjában. A képet tovább bonyolítja az, hogy az agyi áttétekben újabb, agyiáttét-specifikus genetikai hibák léphetnek fel, mint amilyenek a MYC, a YAP1 vagy az MMP13 amplifikációk (1).

Az emlőrákok genetikai progressziója régóta kutatások tárgya, és relatíve hamar kiderült, hogy az áttétekben, de főleg az agyiakban a HR- és HER2-státusz gyakran változik (elsősorban elvesznek ezek a receptrok: 29% HR- és 14% HER2-vesztés (2)). Az emlőrákok esetében jelentős megfigyelés volt az, hogy az agyi áttétekben jelentősen megemelkedik a homológ repair deficiens (HRD) daganatok aránya, tehát érdemes az agyi áttétekből, ha lehet, ellenőrizni ezt a genetikai státuszt (3). Ugyanakkor itt is meg lehet figyelni azt, hogy az emlőrák agyi áttéteiben sajátos genetikai változások történnek, mint amilyen a KRAS-mutáció, FGFR2-, PI3KCA- vagy PTEN-mutációk (1).

A melanómák esetében azzal ritkán kell számolni csak, hogy az alapvető driver mutáció (BRAF, NRAS vagy KIT) az agyi áttétekben elvész. Ugyanakkor az agyi áttétekre is jellemző a jellegzetes helyi genetikai eltérések kialakulása, amelyek között a PI3KCA/AKT fokozott működésével, TET- és CD160-amplifikációval, de főleg a MET/HGT autokrin útvonal aktivációjával lehet számolni (4).

A következtetés az volt, hogy mivel az agyi áttétek eltérnek mind a primer tumortól, mind a többi zsigeri áttéttől, ezek pontos meghatározását el kell végezni: ha rendelkezésre áll minta az áttétekből, azt kell használni, ha nem, akkor még mindig jobb a keringő DNS-alapú újraprofilírozás (1).

### Keringő DNS jelentősége

Számos új és friss vizsgálat igazolta azt, hogy hasonlóan a hematológiai daganatokhoz, az úgynevezett minimális reziduális betegség kimutatása a keringő DNS vizsgálata révén megvalósítható és klinikai haszonnal jár: vastagbélrák, hasnyálmirigyrák vagy nyelőcsőrák, hepatocellularis rák, HPV+ laphámrák (5), emlőrák (6) esetében. Újabban az is látszik, hogy a ctDNS-vizsgálat hasznos az immunterápiák hatékonyságának ellenőrzésére, amihez külön érdekesség az úgynevezett pszeudoprogresszió megítélése, ami objektíven eldönthető ezzel az eljárással (7, 8). Természetesen az ördög a részletekben bujkál, mert a használt ctDNS-meghatározási módszer kritikus és láthatóan a teljesgenom-szekvenálás erre nem alkalmas, hanem érzékenyebb és erre kifejlesztett módszerek kelljenek (ddPCR, Safe-Seq vagy CAPP-seq) (5).

### Új tumoragnosztikus fúziós gén

Az elmúlt évek onkológiai innovációinak egy fontos tényezője volt a fúziós gének azonosítása és terápiás felhasználásuk, ami elsősorban az úgynevezett tumoragnosztikus alkalmazásokhoz vezetett: lásd ALK, ROS1, RET vagy az NRTK-inhibitorok. Egy ideje ismert az is, hogy legalább hasonló gyakoriságú az NRG1 fúziós gén megjelenése a különféle daganatokban, amelynek partnerei a CD74, SLC3A2 vagy az ATPB1. Bár az NRG1 nem kinázreceptor, szemben a korábbi fúziós génekkel, de receptora a HER3/EGFR3, amely a kinázmentes EGFR, és amely a HER2-t használja kinázpartnerül (9). Most megjelent a bispecifikus anti-HER2+anti-HER3 antitest, a ZENOCutumab, amellyel úgynevezett basket-trial indult meglehetősen korai sikerrel: ORR 35% NSCLC-ben, 39% hasnyálmirigyrákban, 50% emlőrákban és 30% epeútrákban. Véleményem szerint az NRG1 fúziós gént hordozó daganatok lehetnek az elkövetkezendő tumoragnosztikus terápia alanyai, amennyiben a késői klinikai eredmények továbbra is jók lesznek (9).

## BRAF-mutáns daganatok célzott kezelése

A daganatok BRAF-mutációja leggyakrabban a 15. exon 600-as kodonját érinti, azonban a diagnosztika kiterjesztésével egyre gyakrabban lehet találkozni más típusú BRAF-mutációkkal. Így a BRAF-mutációk felosztásra kerültek funkcionális szempontból: az I. osztályúak a tipikus erős driver onkogének (V600E/K/D/M/R), amelyek monomerként működnek, a II. osztályúak, amelyek gyenge onkogének: L597Q/R/S/V, K601E/N/T, 496A/N/R, 464V/E, illetve a 367L/S és dimerként működnek csak, valamint az úgynevezett kináznegatív mutánsok: 594G/N, 466E/V, amelyek az A- és C-RAF fokozott működését indukálják. Az I. osztályúak érzékenyek a BRAF-inhibitorok iránt, a II. osztályúak érzékenysége az anti-EGFR-kezelésekre tisztázatlan, míg a III. osztályúak valószínűleg érzékenyek az anti-EGFR-kezelésekre. A BRAF-mutáns daganatok közül a melanoma BRAF- és MEK-inhibitor kezelésre érzékeny, a tüdőrákok BRAF-inhibitor monoterápiára érzékenyek, a pajzsmirigyák esetében is a BRAF- és MEK-inhibitor kombináció a hatásos. Újabban kiderült, hogy a BRAF-mutáns glioblastoma esetében a kombinált kezelés a hatásos. A vastagbélrákok esetében a V600E-mutáns tumorok 30%-a MSI+, hiperimmunogén, EMT+ és IFN-szignál fokozott, itt a pembolizumab lehet hatásos. Ugyanakkor ezen daganatok nagyobb része CDK1 és ciklinD1 aktív, erős az EGFR-visszacsatolás. Ezen daganatokban zajlik az EGFR+BRAF+MEK inhibitor hármas kombinációs vizsgálat.

## HER2-amplifikált vastagbélrák kérdése

A HER2-amplifikáció az emlőrákok 15, a gyomorrákok 15, míg a tüdő adenocarcinómáiban 5% gyakoriságú és hasonló a helyzet a vastagbélrákokkal is. Vastagbélrák esetében a HER2-pozitivitás negatív prognosztikus faktor és anti-EGFR-terápia-rezisztenciához vezet. Jelenleg három klinikai vizsgálat zajlik vastagbélrákban, amelyekben az anti-HER2 antitest és HER2-TKI kombinációját tesztelik HER2+ vastagbélrákban (MyPathway, Herakles, Disitamab Vedotin). Ehhez képest megdöbentő, hogy a HER2 diagnosztikája mennyire nem egyezős vastagbélrákban: a negativitás 0% IHC-reakciót takar, azonban a 3+-ásnak háromféle megoldása van: a sejtek kevesebb mint 10%-a erősen pozitív, a sejtek 10-50%-a erősen pozitív, de FISH-megerősítésre van szükség, illetve a 3+-ás a sejtek kevesebb, mint 50%-ában van jelen, de nem kell FISH-megerősítés. A bizonytalan IHC-pozitivitás a sejtek 50%-ában legalább FISH-megerősítést von maga után. Ez a diagnosztikus heterogenitás előrevetíti a későbbi problémákat, amikor egy esetlegesen sikeres gyógyszer indikációját kell meghatározni.

## Új immunterápiás célpontok

Az elmúlt évek az immunonkológia vonatkozásában a PD1/PD-L1 ellenőrzőpont-blokkolás körül forgott. Ugyanakkor az immunellenőrző pontok tematikája egy évtizede mutatta meg, hogy ez sokkal bonyolultabb és több is, mint a PD1-kérdés. 2022-re eljutott a kérdés odáig, hogy számos új ellenőrzőpont-blokkoló terápia lépett klinikai fázisba: a CD28, a TIM3, TIGIT és a LAG3, amely utóbbi törzskönyvezésre került melanómában. Ugyanakkor a citokinterápiák mintha reneszánszukat élnék, megjelent az IL15-agonista vagy az IL27-inhibitor, vagy az IFN-1-moduláló szer. Ezek fényében az várható, hogy hamarosan valódi immunellenőrző pont terápia alakulhat ki, amely sokkal jobban tud alkalmazkodni az egyes daganatok sajátosságaihoz és nem próbál minden daganatot a PD1/PD-L1 kérdésre csupaszítani.

## Immunterápiás prediktív markerek problematikája

A PD-L1-diagnosztika a patológus rémálma, manapság különösen, ha egy adott daganatban több gyógyszer is rendelkezésre áll, amelyek eltérő PD-L1 határértékekre vagy szintekre lettek törzskönyvezve. Ha csak a gastrooesophagealis rákokat vesszük, a lezajlott vagy folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban a PD-L1-CPS értékek 1-5-10 körüli határértékeivel határozták meg a pozitivitást. Ehhez képest akkor már sokkal szakmaibb az az új eljárás, amely az anti-PD-L1 PET-eljárással igyekszik azonosítani a PD-L1-pozitív daganatokat, illetve áttéteiket.

Továbbra sem csitulnak a hullámok a TMB mint prediktív immunterápiás marker körül, most több vizsgálatban is elemezték a teljes túlélés és a TMB közötti összefüggést vastagbélrákban. Ugyanakkor az is látszik, hogy a TMB önmagában, a genetikai háttér ismerete nélkül nem elég érzékeny prediktív marker, mert magas TMB mellett, de STK11-, KEAP1-, CIC- vagy TP53-mutációk alacsony túléléssel kapcsolódnak. Másik oldalról meg alacsony TMB, de VHL-, MAP2K1-, CSFR1- vagy RET-mutáció sokkal jobb túlélést eredményez vastagbélrákban.

## Irodalom

1. Alvarez-Breckenridge C, et al. Emerging systemic treatment perspective on brain metastasis: moving toward a better outlook for patients. ASCO ED Book. 2022. p. 1-12.
2. Kulka J, et al. Comparison of predictive immunohistochemical marker expression of primary breast cancer and paired distant metastasis. J Histochem Cytochem 2016;64:256.
3. Dióssy M, et al. Breast cancer brain metastases show increased levels of genomic aberrations. Ann Oncol 2018;29:1948.
4. Papp O, et al. Organ specific copy number variations in visceral metastases of human melanoma. Cancers 2021;13:5984.

5. Alese OB, et al. Circulating tumor DNA: an emerging tool in gastrointestinal cancers. ASCO EDBook; 2022. 349143.
6. Lipsyc-Scharf M, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) and late recurrence in high risk hormone receptor positive HER2 negative breast cancer. 2022; A103.
7. Garcia ES, et al. Early circulating tumor DNA (ctDNA) kinetics using a tumor-naive assay as a predictive biomarker. 2022; A2546.
8. Al-Showbaki L, et al. Changes in circulating tumor DNA (ctDNA) and outcomes in solid tumors treated with immune-checkpoint inhibitors. 2022; A2544.
9. Schram AM, et al. Efficacy and safety of zenocucumab a HER2 x HER3 bispecific antibody, across advanced NRG1 fusion cancers. 2022; A105.

## A TUMORBIOLOGIA ÉS PRECÍZIÓS MEDICINA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI – PRECÍZIÓS MEDICINA

Peták István

Az ASCO előtt pár hónappal jelent meg az ASCO ajánlása az NGS (next generation sequencing) technológia szerepéről a szolid daganatok szomatikus mutációinak meghatározásában [1]. Az ajánlás lényegében úgy fogalmaz, hogy az NGS erősen ajánlott minden olyan esetben, amikor egynél több olyan genomikus biomarker kimutatására van szükség az adott daganatban regisztrált célzott vagy immunterápiák alkalmazásához. Ennek az oka, hogy az NGS sokkal jobb határfokkal használja fel a rendelkezésre álló mintát, költségkímélőbb és gyorsabb is, mint a biomarkerek egyesével történő vizsgálata. Azonban az ASCO akkor is javasolja az NGS alkalmazását, amikor csak egy vagy egy olyan biomarker sincs, ami az adott daganattípusban törzskönyvezett gyógyszer alkalmazásához kellene, hiszen számos tumortípus-agnosztikus biomarkerrel is rendelkezünk. Ezenkívül nagyon sok klinikai vizsgálat keres ritka genomikai markerrel rendelkező betegeket, akiket máskülönben nem lehetne hatékonyan azonosítani.

Az NGS-alapú vizsgálatok jellemzője azontúl, hogy párhuzamosan több gén vizsgálata történik egyszerre, az, hogy nem ezek a hot-spot specifikus vizsgálatok, azaz a kiválasztott génszakaszon lévő összes mutációt kimutatják. Az ASCO-ajánlás szerint az eredmények interpretációja során kihívást jelent a driver és a passenger mutációk megkülönböztetése, valamint az egyes driver mutációk célzott terápia-specifikus érzékenységének a meghatározása. A másik kihívás az, hogy minden daganatban átlagosan négy-öt driver gén genomikai eltérése, mutációja van jelen egyszerre.

Ezek a kombinációk nem teljesen véletlenszerűen jönnek létre, hanem mintázatokot követnek. Olyan genomikai eltérés, ami az FDA által elismert biomarkere célzott kezelésnek összesen csak 18 van, de ezekből is előfordulhat egyszerre több ugyanazon betegben. Ilyen esetekben nehéz a döntés, melyik célpontra törzskönyvezett gyógyszert válasszuk, azt is figyelembe véve, hogy az egyes genomikai eltérések milyen hatással vannak egymás célzott terápiájának hatásosságára. Ezenkívül több száz különböző gén eltérése lehet az NGS-leletben a célpontgének mellett, amelyek befolyásolhatják a gyógyszerek hatásosságát. Ezt a jelenséget a 2022-es ASCO-n a legtöbb előadó a „co-occurring” mutációk problémájaként emlegette.

A 2022-es ASCO-n bemutatott új célpontok és célzott terápiák közül érdemes kiemelni azt az új kis molekulájú gyógyszert (PC14586), amelyik specifikusan kapcsolódik a Y220C-mutáns p53-hoz és helyreállítja a p53 fehérje aktivitását [2]. Ez több szempontból is nagy jelentőségű előrelépés. Egyrészt most már elmondhatjuk, hogy a p53 sem „undruggable”. A p53 a legfontosabb emberi driver gén, ami az emberi daganatok 50%-ában mutáns. A tumorszuppresszor gének esetében a kihívást az jelenti, hogy nem egy túlműködő enzim aktivitását kell gátolni, hanem egy elvesztett funkciót kell helyreállítani. Ez az új hatóanyag pont erre képes. Helyreállítja a fehérje normális konformációját és ezáltal a p53 visszanyeri transzkripcióaktiváló képességét, amit a szerzők preklinikai kísérletekben bizonyítottak. A bemutatott fázis 1 dóziskereső vizsgálatban a még tolerált 1150-1500 mg dózistartományban 32% objektív választ és 44% stabil betegséget észleltek olyan nehezen kezelhető daganattípusokban is, mint a kissejtes tüdőrák, pancreas- és endometriumcarcinoma. Az eredmények azt mutatják, hogy a p53 funkciójának helyreállítása – reményeinknek megfelelően – a daganatok egy jelentős részében, daganattípus-agnosztikus módon, apoptózist és a növekedés leállítását eredményezi. A kezelés feltétele azonban a Y220C-mutáció jelenléte, amely az emberi daganatok 1 százalékában fordul elő.

Az ASCO-n olyan célpontokra is bemutattak új gyógyszereket, amelyekre már rendelkezünk törzskönyvezett célzott gyógyszerrel, de az új generációs hatóanyagok olyan rezisztenciamutációk esetében is hatásosak, amelyek az első generáció hatástalanságát okozzák. Erre volt példa a futibatinib, amelyet FGFR2 gátlására fejlesztettek ki a gén fúziós genomikai eltéréseit hordozó daganatok gátlására [3]. A futibatinib olyan rezisztenciamutációk esetében is hatásos, amelyek rezisztensek a már regisztrált erdafitinib- és pemigatinibkezelésekre. A szerzők bemutatták a FOENIX-CCA2 vizsgálat eredményeit, amelyben az új hatóanyag 41,8%-os terápiás választ és 40,8%-os stabil betegséget ért el FGFR2-fúziót hordozó cholangiocarcinómákban [3].

Az előadást követő diszkusszióban elhangzott, hogy most már több nagyon fontos célponttal rendelkezünk a cholangiocarcinoma kezelésére, és elemzésre került a „co-occurring” mutációk jelentőségének a kérdése (4). Például a p53-mutációk jelenléte negatív prediktív faktornak bizonyult a korábbi FGFR2-gátló esetében, de az új gátlószer esetében nem. A „druggable” driver gének közül a KRAS, HER-2 és a BRAF gének aktiváló mutációi ritkán fordulnak elő FGFR2-fúzió-hordozó daganatokban, miközben az IDH1- és PIK3CA-mutáció gyakran előfordulnak. Az ivosidenib törzskönyvezett célzott kezelési lehetőség IDH1-mutáns cholangiocarcinómákban. Érdekes klinikai kihívás lesz majd IDH1-, FGFR2-, P53-mutációkkal együttesen rendelkező betegek esetében a terápiás döntés.

Az MSI-pozitív vastagbél-daganatok immuncheckpoint-inhibitor kezelése a 2022-es ASCO egyik legfontosabb témája volt. Azonban az egyik előadás érdekes megállapítása volt, hogy az MSI-pozitív vastagbél-daganatok sem egyformák (5). Azok a daganatok, amelyek bár MSI-pozitívak voltak, de alacsony TMB-vel rendelkeztek, egyáltalán nem reagáltak a pembrozilumabkezelésre (6). A különböző hibás MMR gének különböző TMB-értékekkel járnak együtt (7). A különböző KRAS-mutációk is különböző TMB-értékkel asszociáltak (8). A BRAF-mutáció nem befolyásolja a pembrozilumab hatékonyságát MSI-pozitív vastagbél-daganatokban, azonban a kettős biomarker-pozitív daganatok terápiás stratégiája izgalmas kérdéseket vet fel.

A 2022-es ASCO már több szimpóziumot szentelt a mesterséges intelligencia alkalmazásának a daganatok diagnosztikájában, prognosztikájában és prediktív diagnosztikájában. A hisztológiai képek elemzése mellett az egyedi genomikai paraméterkombinációkat elemző algoritmusok is bemutatásra kerültek (9). Reményeink szerint ezek az új technológiák új fejezetet nyitnak számunkra a precíziós orvoslás még precízebb és sikesebb alkalmazásához.

#### Köszönetnyilvánítás

A közlemény az NVKP\_16 Nemzeti Versenyképességi és Kiválósági Program pályázati program NVKP\_16-1-2016-0005 projektjének, valamint a Piacvezérelt Kutatás-Fejlesztési és Innovációs program 2019-1.1.1-PIACI-KFI-2019-00367 és 2019-1.1.1-PIACI-KFI-2019-00538 projektjeinek részeként, a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alap támogatásával, finanszírozásában valósult meg.

#### Irodalom

1. Chakravarty D, et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2022 Feb 17.
2. Dumbrava EE, et al. First-in-human study of PC14586, a small molecule structural corrector of Y220C mutant p53, in patients

with advanced solid tumors harboring a TP53 Y220C mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):3003.

3. Goyal L, et al. Updated results of the FOENIX-CCA2 trial: Efficacy and safety of futibatinib in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 fusions/rearrangements. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):4009.
4. Baretti M. How Should We Prioritize Targeted Therapy in Cholangiocarcinoma? *Date & Time* 2022. jún. 3., P | 23:42 – 23:54 CEST ASCO 2022
5. Salem ME. Microsatellite Instability Colorectal Cancer: Known Knowns, Unknown Knowns, and Unknown Unknowns 2022. jún. 3., P | 20:00 – 20:15 CEST ASCO 2022
6. Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, Sokol E, Jin D, Ross JS, Miller VA, Lim D, Amanam I, Chao J, Catenacci D, Cho M, Braiteh F, Klempner SJ, Ali SM, Fakih M. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1096-1103. DOI: 10.1093/annonc/mdz134. PMID: 31038663.
7. Salem ME, Bodor JN, Puccini A, Xiu J, Goldberg RM, Grothey A, Korn WM, Shields AF, Worrilow WM, Kim ES, Lenz HJ, Marshall JL, Hall MJ. Relationship between MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 gene-specific alterations and tumor mutational burden in 1057 microsatellite instability-high solid tumors. *Int J Cancer* 2020;147(10):2948-56. <https://doi.org/10.1002/ijc.33115>. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32449172; PMCID: PMC7530095
8. Salem ME, El-Refai SM, Sha W, Puccini A, Grothey A, George TJ, Hwang JJ, O'Neil B, Barrett AS, Kadakia KC, Musselwhite LW, et al. Landscape of KRASG12C, Associated Genomic Alterations, and Interrelation With Immuno-Oncology Biomarkers in KRAS-Mutated Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2100245. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00245>. PMID: 35319967; PMCID: PMC8966967.
9. Nazha A. Current Artificial Intelligence Application in Oncology 2022. jún. 6., H | 20:15 – 20:30 CEST ASCO 2022

## A VASTAGBÉLDAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

### Lakatos Gábor

Vastagbél- és végbélrák ellátásával kapcsolatban számos fontos, a jelenlegi tudásunkat kibővítő eredmény hangzott el az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) éves nagygyűlésén 2022-ben. A napi rutin klinikai gyakorlatot alapjaiban módosító eredményről mindazonáltal nem számoltak be a kongresszuson.

Kiemelt téma volt a végbélrák neoadjuváns ellátása, ezen belül a szisztémás kezelés hatékonyságát javító törekvések. Rendkívül ígéretes az a dMMR/MSI-H betegcsoportban végzett vizsgálat, amely során neoadjuváns indikációban alkalmaztak dostarlimab immunellenőrzőpont-gátló készítményt. Az eddig kezelt 14 beteg mindegyikénél komplett klinikai válasz (endoszkópos



vizsgálat, MRI és PET-CT alapján) volt elérhető a kezeléssel. Egy betegnél sem volt szükség radiokemoterápia vagy műtét alkalmazására, ráadásul a kezelés biztonságos volt, súlyos mellékhatást nem láttak. Az eddigi utánkövetés során nem alakult ki rekurrencia, de definitív következtetés megfogalmazásához hosszabb utánkövetés szükséges (1).

A vastagbélrák műtét előtti szisztémás kezelésével kapcsolatban korábban is ismert volt, hogy biztonságosan alkalmazható, növeli a szisztémás kezelésben részesülő betegek arányát, nem rontja a perioperatív szövődmények arányát (sőt javítja), növelheti a korai stádiumú betegség túlkezelésének esélyét. A hatékonyságot illetően azonban a neoadjuváns terápia előnye nem volt igazolható, az elsődlegesen műtétet alkalmazó stratégiával összevetve. Aktuálisan a harmadik fázisú OPTICAL vizsgálat eredményeit ismertették, amely szintén nem igazolta a műtét előtt alkalmazott FOLFOX/CAPOX kezelés előnyét a betegségmentes túlélésben. Neoadjuváns kemoterápia colontumor esetén az alábbi tényezők fennállásakor lehet mérlegelendő: rossz általános állapotú beteg, borderline reszekábilis betegség, a műtét elérhetősége korlátozott (például Covid-járvány) (2).

A végbél megtartását célzó újabb klinikai vizsgálatok (TAUTEM, STAR-TREC) (3, 4) fontos adatokat szolgáltatnak nyirokcsomó-negatív betegség esetén a transzanális endoszkópos mikrosebészet (TEM) radiokemoterápiával kombinált alkalmazásáról. A nyitott kérdések a szervmegtartást célzó klinikai helyzetben a következők: a lokális kiújulási arány nagysága, a helyi és a distalis kiújulás összefüggése, túlélésre gyakorolt hatásuk, optimális kemoterápiás és sugárkezelési protokoll, a kezelések pontos toxicitása szervmegtartás esetén.

Metasztatikus colorectalis rák (mCRC) esetén a PARADIGM vizsgálat megerősítette az EGFR-gátlóval (panitumumab) kombinált kemoterápia előnyét a bevacizumab tartalmú kemobiológiai terápiával szemben RAS/BRAF vad típusú betegség esetén, amennyiben a primer tumor a bal colonfélre lokalizált (5).

Jelenleg optimális terápiás szekvencia nem ismert az előrehaladott stádiumú vastagbélrák ellátásában. A kérdés megválaszolását valószínűleg jobban szolgálják azok a tanulmányok, amelyekben nem csupán egy terápiás vonalat vetnek össze egy másikkal, hanem egy meghatározott stratégia szerint végrehajtott kezelési sor eredményességét vizsgálják. Erre láthatunk példát a STRATEGIC-1 eredményeinek bemutatása során szintén RAS vad típusú mCRC-ben (6).

Lényeges kérdés az is, hogy a kezünkben lévő kezeléseket folyamatosan vagy intermittálva célszerű-e adagolni. Az IMPROVE második fázisú vizsgálat kedvező eredményeket igazolt panitumumab+FOLFIRI intermittáló adagolása kapcsán a folyamatos adással szemben (7).

A rutinszerű alkalmazáshoz lehetőleg harmadik fázisú vizsgálat eredményén alapuló előny igazolása szükséges a teljes túlélésben. Nem bizonyult ugyanakkor előnyösnek a FIRE-4 vizsgálatban a cetuximab+FOLFIRI kezelés folyamatos adagolásával szemben az a stratégia, amikor 8-12 ciklust követően váltottak bevacizumab+5-fluorouracil/capecitabin fenntartó terápiára (8).

Korábban is vizsgálták már a kérdést, hogy érdekes-e a primer tumor reszekcióját elvégezni szinkron metasztázisok esetén. Az idei kongresszuson bemutatott vizsgálati eredmény alapján az elsődleges tumor reszekciója nem javítja a túlélést az önmagában alkalmazott kemoterápiához képest mCRC esetén. A műtét indikációját egyénileg, a beteg klinikai tüneteit figyelembe véve kell meghatározni (9).

A colorectalis májmetasztázisok helyi ellátása kapcsán számos megoldatlan kérdéssel állunk szemben: a reszekabilitás kritériumai nem egyértelműek, nincs konszenzus az optimális szisztémás kezelésről potenciálisan reszekábilis betegségben, a májreszekció hosszú távú eredményeinek hiánya, az elvégzett vizsgálatokat heterogén betegpopulációban, a RAS/BRAF státusz nem egységes figyelembevétele mellett végezték. Előrelépést jelent a CAIRO-5 vizsgálat, amely RAS/BRAF mutáns és/vagy jobb oldali primer tumor lokalizációjú, potenciálisan reszekábilis colorectalis májmetasztázisok esetén vetette össze a szisztémás indukciós kezelési lehetőségeket. Az eredmények támogatják a bevacizumab mellett alkalmazott triplet kemoterápia alkalmazását ezekben az esetekben (10).

## Irodalom

1. Cerce A, et al. Single agent PD-1 blockade as curative-intent treatment in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(17\_suppl):LBA5.
2. Hu H, et al. Perioperative chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): A multicenter, randomized, phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):3500.
3. Serra-Aracil X, et al. Noninferiority multicenter prospective randomized controlled study of rectal cancer T2-T3s (superficial) N0, M0 (T2T3sN0M0) undergoing neoadjuvant treatment and local excision (TEM) versus total mesorectal excision (TME): Preoperative, surgical, and pathological outcomes – The TAUTEM-study. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):3501.
4. Bach SP, et al. STAR-TREC phase II: Can we save the rectum by watchful waiting or transanal surgery following (chemo) radiotherapy versus total mesorectal excision for early rectal cancer? *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):3502.
5. Yoshino T, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(17\_suppl):LBA1.
6. Chibaudel B, et al. STRATEGIC-1: Multi-line therapy trial in unresectable wild-type KRAS/NRAS/BRAF metastatic colorectal cancer – A GERCOR-PRODIGE randomized open-label phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):3504.

7. *Avallone A, et al.* Randomized intermittent or continuous panitumumab plus FOLFIRI (FOLFIRI/PANI) for first-line treatment of patients (pts) with RAS/BRAF wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): The IMPROVE study. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):3503.
8. *Stintzing, et al.* Randomized study to investigate a switch maintenance concept with 5-FU plus bevacizumab after FOLFIRI plus cetuximab induction treatment versus continued treatment with FOLFIRI plus cetuximab: Report of a secondary endpoint of the phase-III FIRE-4 study (AIO KRK-0114). *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):3519.
9. *Rahbari NN, et al.* Randomized clinical trial on resection of the primary tumor versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(17\_suppl):LBA3507.
10. *Punt CJA, et al.* FOLFOXIRI+bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI+bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or RAS/BRAFV600E-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(17\_suppl):LBA3506.

## A GASTROINTESTINALIS DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI – NYELŐCSŐ, GYOMOR, GIST

Sipőcz István

Úgy gondolom, hogy csakúgy, mint az elmúlt évben, a hazai napi gyakorlatot rövid távon megváltoztató eredményről egyik daganatfajtában sem számoltak be, és a tavalyi évhez képest kevesebb volt az újdonság. Viszont úgy tűnik, hogy a korábbi vizsgálatok eredményei megváltoztathatják a standard kezelési módokat mind nyelőcső-, mind gyomorrákban, itt elsősorban az immunterápia várható térnyerésére utalnék.

Nyelőcsőrákban a KEYNOTE 590-es vizsgálat 24 hónapos utánkötéses eredményeit ismertették, ahol a korábban leközölt túlélésbeli előny továbbra is fennáll és ez alapján a szerzők lehetséges új standard kezelésnek tartják a kemoterápia+pembrolizumab kombinációt nyelőcső- és GEJ-tumorkban, szövettantól függetlenül (1). A tavaly közölt, idén frissített CheckMate 648 study eredményeit is figyelembe véve a jövőben akár három immunterápiás kombináció is rendelkezésünkre állhat az irrezekábilis-metasztatikus nyelőcsőrák kezelésére (úgy mint pembro-kemo, nivo-kemo és nivo-ipi) (2). Ha idevesszük a tavaly bemutatott CheckMate 577 adjuváns study eredményeit is, akkor valószínű, hogy a közeljövőben jelentősen meg fog változni a nyelőcsőrák kezelése hazánkban (3).

Gyomorrákban is inkább a korábbi vizsgálatok frissített adatait közölték, de voltak azért újdonságok is, például perioperatív immun+kemoterápiás vizsgálat korai eredményeit is ismertették. A korábbi vizsgálatok alapján csakúgy, mint nyelőcsőrákban, itt is várható a napi rutinkezelés megváltozása, mind HER2-negatív (kemo+nivo), mind HER2-pozitív gyomorrákban (kemo+pembro+trastuzumab). Nagy potenciál lehet a HER2-pozitív gyomorrák ADC-kezelésében is.

*Al-Batran* ismét előadott egy perioperatív fázis 2 vizsgálatot, ahol a klasszikus FLOT-sémát hasonlították össze a FLOT+immunterápia (atezolizumab) kombinációval. Az eredmények biztatók, aminek alapján fázis 3 vizsgálatot terveznek a fenti kombinációval (4).

A CheckMate 649 study 24 hónapos eredményeit is közölték, a korábban leközölt túlélésbeli előny továbbra is fennáll, így a nyelőcső-, GEJ- és gyomoradenocarcinoma első vonalbeli kezelésében CPS  $\geq 5$  daganat esetén a hazai gyakorlatot is meg fogja változtatni a kemo-nivo kombináció (5).

HER2-pozitív gyomorrákban is jelentős változások történtek, még tavaly májusban a KEYNOTE 811 vizsgálat kiváló válaszadási eredményei alapján az FDA befogadta a pembro+trastuzumab+kemo (DDP/5-FU vagy Xelox) kombinációt a HER2-pozitív gyomorrák első vonalbeli kezelésére (6). Harmadvonalban a trastuzumab-deruxtecan nagyszerű teljes túlélésbeli eredményeket hozott, a közeljövőben korábbi vonalakban is indulnak vizsgálatok HER2-pozitív gyomorrákban ezzel a nagyon reményteli gyógyszerrel (7).

A fentiek alapján, a nyelőcsőhöz hasonlóan, a jövőben változhat a gyomortumor első vonalbeli kezelése mind HER2-negatív, mind -pozitív esetben, immunterápia hozzáadásával. HER2-negatív esetben CPS 5 feletti daganatok esetén javasolt immunterápiát adni. HER2-pozitív esetekben a pembrolizumab hozzáadása a jelenleg használt trastuzumab+kemoterápia kezeléshez és harmadvonalbeli kezelésként a trastuzumab-deruxtecan válhat standard terápiává.

GIST esetében két kisebb vizsgálat a vad típusú daganatokban közölt le sikeres kezeléseket, de még túl korai ezekből a nagyon kis betegszámú studykból meszesemenő következtetéseket levonni. Alapvetően az eddigi kezelést befolyásoló eredményt nem közöltek, marad minden a régieben.

### Irodalom

1. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40( 4 suppl):241.
2. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16 suppl):4035.
3. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(15 suppl):4003.
4. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16 suppl):4003.
5. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(4 suppl):240.
6. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(15 suppl):4013.
7. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(4 suppl):242.

## A GASTROINTESTINALIS DAGANATOK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI – MÁJRÁK

Torday László

### Biliaris carcinoma

Az irreszekábilis biliaris tumorok (BTC) kezelésében ma az első vonalas standard a gemcitabin-cisplatin (GemCis) kombinációs kemoterápia. Érdekes módon, ez idáig nem történtek klinikai vizsgálatok ennek a protokollnak az adjuváns kezelésben betöltött szerepét illetően. A STAMP multicentrikus fázis II klinikai vizsgálatban 101, extrahepaticus, perihilaris vagy distalis cholangiocarcinoma miatt R0 vagy R1 reszekción átesett node-pozitív beteget randomizáltak GemCis, illetve az eddigi adjuváns standard, azaz capecitabin (Cap) karokra. Az eredmények szerint a GemCis a Cap-hoz képest nem adott előnyt sem a betegségmentes túlélés (DFS), sem a teljes túlélés (OS), sem pedig a toxicitás szempontjából, így ebben a betegcsoportban a Cap marad az adjuváns kezelés standard protokollja.

Egy másik fázis III klinikai vizsgálatban (ASCOT) 440 kuratív reszekción átesett, intra- és extrahepaticus, valamint cholecysta és ampulla Vateri BTC-s beteget randomizáltak, új adjuváns terápiás lehetőséget kutatva. Az egyik karon a betegek csak sebészi beavatkozáson estek át, a másik karon pedig posztoperatív S1-kezelés történt. Az S1 definitív OS (hároméves OS 77,1% vs. 67,6%) és relapsusmentes túlélési (RFS) (hároméves RFS: 62,4% vs. 50,9%) előnyt adott. Az alcsoport-analízisek szerint a nyirokcsomó-negatív és az R1 reszekción átesett betegek a kezelésből az OS vonatkozásában nem profitáltak. Az eredmények szerint a reszekált BTC posztoperatív kezelésének biztató lehetősége az S1, bár capecitabinnal szemben nem történt összehasonlító vizsgálat.

A TOPAZ-1 randomizált fázis III klinikai vizsgálatban 685, előzetesen nem kezelt irreszekábilis vagy metasztatikus intra- vagy extrahepaticus és epehólyag-BTC-s betegen tesztelték az immunterápia lehetséges szerepét a palliatív kezelésben, a GemCis±durvalumab protokollokat összehasonlítva. A durvalumab hozzáadása szignifikáns teljes válaszráta (ORR) [26,7% vs. 18,7 %], progressziómentes túlélési (PFS) [7,2 vs. 5,7 hónap] és OS [12,8 vs. 11,5 hónap] előnyt adott. A durvalumabos karon a hosszú távú progressziómentesek aránya körülbelül 10%, a hosszú távú túlélők aránya pedig 25% volt. Az elért klinikai eredmények a tumor PD-L1 státuszától függetlenek voltak. Új toxicitási szignál nem jelentkezett.

Az eredmények alapján a kombinált durvalumab+GEMCis kezelés az irreszekábilis/metasztatikus BTC új kezelési standardja lehet.

A BTC molekuláris profilját tekintve egy „célpont-gazdag” betegség, a HER2-pozitivitás aránya 30% körüli. A HERB fázis II vizsgálatban az előzetes kezelésre refrakter vagy intoleráns HER2-pozitív, vagy alacsony HER2-expressziót mutató BTC-s beteget választottak be. A leszűrt 296 tumorból 20,6% (n=61) volt HER2-pozitív, 40,5% (n=40,5%) pedig alacsony HER2-expressziót mutatott. Megjegyzendő, hogy a HER2-pozitív betegek fele cholecystatumoros volt. A betegek trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) kezelést kaptak. A HER2-pozitív betegcsoportban (n=22) az ORR 36,4%, az alacsony HER2-expressziót mutatók között (n=8) pedig 12,5%. A HER2-pozitív betegcsoportban az mOS (7,1 hónap) és az mPFS (5,1 hónap) az eddigi másodvonalas kezelésekkal összevethető. Figyelemre méltó, hogy a T-DXd az alacsony HER2-expressziót mutató betegcsoportban is mutatott aktivitást, azonban az interstitialis tüdőbetegség (ILD) gyakorisága a megszokottnál jóval magasabb volt (25 %).

### Pancreascarcinoma

Az immunterápiákat a metasztatikus/rekurráló pancreastumorok kezelésébe is megpróbálták integrálni. A CISPD 3110 beteget randomizáló fázis III klinikai vizsgálatban az mFOLFIRINOX kezelést sintilimabbal egészítették ki. Az immunterápiának nem látták effektusát, úgy tűnik, hogy a PDAC a kemoterápia mellett is immunhideg marad.

A CONKO-7 fázis III vizsgálatban nem reszekábilis lokálisan előrehaladott pancreastumoros betegeket kezeltek. Azt találták, hogy az indukciós FOLFIRINOX vagy gemcitabin kemoterápiát követő kemoradioterápia sem PFS-, sem OS-előnyt nem ad a megkezdett kemoterápia folytatásához képest. A kemoradioterápiára váltás a sebészi reszekciók arányát sem növelte szignifikánsan.

A KRYSTAL-1 fázis II kohorszvizsgálatban az adagra-sib a vizsgálatba bekerült KRASG12C-mutáns nem reszekábilis pancreascarcinomás beteg esetén 50%-os, reményt keltő ORR-t mutatott.

A SEQUENCE randomizáló fázis II vizsgálatban 157 metasztatikus pancreascarcinomás beteget kezeltek, azt vizsgálva, hogy az első vonalas gemcitabin-nab-paclitaxel (GemNabTax) kezelés hatásossága növelhető-e mFOLFOX6 alternáló adásával. Az alternáló protokoll jobb ORR-t és betegségkontroll-rátát (DCR) mutatott. Ezen a karon mind a PFS (7,9 vs. 5,2 hónap), mind pedig az OS (13,2 vs. 9,7 hónap) jobbnak bizonyult. Az alacsony betegszám és az mFOLFIRINOX-szal való összehasonlítás hiánya miatt a vizsgálat eredményei egyelőre csak biztatónak nevezhetők.

## Neuroendokrin tumorok

A TOPIC-NET fázis III klinikai vizsgálatban az eddigi standard etoposid-cisplatin (n=77) kezelést vetették össze az irinotecan-cisplatin (n=80) protokollal az irreszekábilis tápcsatornai neuroendokrin carcinomák (NEC) első vonalbeli kezelésében. Sem az ORR, sem a PFS, sem az OS vonatkozásában nem mutatkozott differencia, a toxicitások az alkalmazott kezeléseknél megfelelőek voltak. Ismertetésre kerültek az ECOG-ACRIN E2211 fázis II klinikai vizsgálat végső analízisének eredményei is. A 144 progrediáló, alacsony/közepes gradusú, előrehaladott pancreaticus NET-es beteget temozolomid vs. capecitabin/temozolomid (CapTem) kezelésre randomizáló vizsgálatban a Cap/Tem kezelés szignifikáns PFS (22,7 vs. 14,4 hónap) előnyt mutatott. A korábban szignifikáns OS-előny azonban eltűnt (most 58,7 vs. 53,8 hónap). A kezeléseket magas ORR- és DCR-értékei megőrizték maradtak. Az eredmények alapján a CapTem a progrediáló, alacsony és közepes gradusú PaNET preferált első vonalas kemoterápiás kezelése.

Az ECOG-ACRIN EA2142 fázis II klinikai vizsgálatban 67 irreszekábilis/metasztatikus G3 nem kissejtes GEP-NEN-ben szenvedő betegen hasonlították össze a CapTem és az etoposid/platina első vonalban alkalmazott kezeléseket. A két protokoll között sem ORR, sem PFS, sem pedig OS különbség nem mutatkozott, még a pancreaticus eredetű tumorok esetén sem. A vizsgálat eredményei ebben a betegcsoportban előtérbe helyezhetik a jobb toxicitási profillal rendelkező CapTem használatát.

## Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A hepatocellularis carcinoma kezelés lehetőségei az elmúlt időszakban forradalmi változásokon estek át. A kettős immunellenőrzőpont-gátlás (anti-CTLA-4 és anti-PD-L1) klinikai eredményeit a HIMALAYA fázis III vizsgálatban tesztelték. 1342, nem reszekábilis hepatocellularis carcinomában szenvedő beteget randomizáltak négy karra. Az egyik karon a betegek sorafenibet, a másik karon durvalumabot, a harmadik karon pedig STRIDE protokollt (1x300 mg tremelimumab+durvalumab) kaptak, a negyedik kar pedig nem került be az értékelésbe. Az eredmények szerint a STRIDE-protokoll az OS vonatkozásában superior (mOS: 16,4 vs. 13,8 hónap), a durvalumab pedig non-inferior (mOS 16,6 vs. 13,8 hónap) volt a sorafenibhez képest. A STRIDE-protokollt kapott betegek körülbelül 30 százaléka hosszú távú túlélőnek mutatkozott, a durvalumabkaron ez mintegy 20%-nak bizonyult. A STRIDE-protokoll az OS szempontjából minden alcsoportban előnyös volt a sorafenibbel szemben. A PFS szempontjából az immunterápiák nem mutattak előnyt a sorafenibbel szemben. Az ORR szempontjából az immunterápiák előnyösebbek voltak (ORR STRIDE: 20,1%,

ORR durvalumab: 17%), mint a sorafenib (ORR: 5,1%), és alkalmazásuk mellett komplett remissziók is előfordultak. Az immunterápiák toxicitási profilja is kedvezőbbnek bizonyult. A fentiek alapján úgy tűnik, hogy az atezolizumab-bvacizumab kombinációs kezelésre nem alkalmas uHCC új kezelési standardja lehet a STRIDE.

Az immunterápiák sorafenib utáni alkalmazhatóságát erősítette meg a KEYNOTE-394 fázis III vizsgálat, amelyben a pembrolizumab placebóval szemben OS-, PFS- és ORR-előnyt mutatott, még komplett remissziókat is elérve.

## A FEJ-NYAKI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

### Bégányi Nóra

Az idén élő és online is megrendezésre kerülő ASCO fő témájaként – mint sok más lokalizációban is – az immunterápia lehetőségeit, helyét tárgyalták a legtöbb esetben, ugyanakkor az is elmondható, hogy áttörő, új eredményekről kevesen tudtak beszámolni, ami a napi gyakorlatot egyik napról a másikra megváltoztatná.

Az immunterápia, mint kuratív kezelési lehetőség, sok klinikai vizsgálatban szerepel, a következőkben a neoadjuváns céllal végzett terápiákat és eredményeiket fogom ismertetni. Az IMCISION trailbe (fázis I) T2-4N0-3 operábilis planocelluláris fej-nyaki daganatos betegeket válogattak be, majd randomizációt követően egyik karon két széria nivolumab (240 mg iv.), a másikon ipilimumab (egy széria 1 mg/m<sup>2</sup>)+két széria nivolumab-kezelést kaptak, majd műtét következett. Az IPI+NIVO karon 35% volt a major patológiás válasz, amely után adjuváns kezelés is következett, a jól reagálók csoportjában két év után is megmaradt ez az előny [1].

Kilenc klinikai vizsgálat adatait ismertették, amelyben még kevés a beteg és kevés következtetés vonható le, de kimondható, hogy akár durva+treme vagy nivo, vagy pembro kombinációs kezelést végeztek, az eredmény akkor volt jobb, amikor kétszer kapták a kezelést az egy szériával szemben. Az eredmények ígéretesek, az MPR 10 és 20% között volt, de a legjobb eredmény az SBRT-vel történt kombinációval érték el *Leidner* és munkatársai 86% MPR mellett.

Definitív céllal adott kezelésként a JAVELIN-100 vizsgálatban adott avelumab (PDL1)+RKT+fenntartó avelumab-kezelés vs. standard RKT-hoz képest 697 beteg anyagát vizsgálva 30 hónapos követés után sem tudtak klinikai előnyt kimutatni PFS-ben, OS-ben a placebo kar jobb volt [2].

GORTEC-2015-01: Pembro-Rad Studyban cisplatinra alkalmatlan betegek esetén a standard catuximab+RT-t hasonlították össze a pembro+RT karral randomizácót követően, 15 hónappal a kezelés befejezése után a lokoregionális kontroll 59% vs. 60% volt (3).

REACH trailben (GORTEC ESMO2021) négy karon vizsgálták a betegeket, és bekerülhettek cisplatin fitt betegek is. Unfitt betegeknek CET+RT vs. CET+RT+avelumab, fitt betegeknek CIS+RT vs. CET+RT+avelumab történt, majd fenntartó AVE-kezelés 12 hónapig. Unfitt esetben PFS két évnél 31% vs. 44%, HR 0,84, de nem szignifikáns, amely a kétéves OS-ben eltűnik. Fitt betegeknek 73% vs. 64% a cisplatinra javára egyéves PFS-nél (4)!

A DEBIO-1143 vizsgálatról is szó volt, amiben xevinapant – apoptózis protein inhibitor – +RKT vs. RKT kezelést végeztek. PFS három évnél 72% vs. 36%!!! HR: 0,34, p=0,0023!!! Ez igen figyelemre méltó eredmény (5). A sugárterápia és immunterápia helyét még újra kell gondolnunk, mert eddig még a DEBIO vizsgálaton kívül jó eredmény nem született.

HNSCC-15132 a konkurens vagy szekvenciálisan adott pembrolizumab kérdésre keresi a választ, PFS-ben és OS-ben is a szekvenciálisan adott 200 mg w3 pembro az eredményesebb. PFS p=0,48, OS p=0,25. A KEYNOTE-412 vizsgálat alapján viszont a konkurensan adott pembro+RKT előnyösebb. Fenti vizsgálatok alapján egyelőre a szekvenciálisan vagy konkurens adás ellentmondásos (6).

Palliatív settingben többet is ki lehet mondani az eddigi tapasztalatok alapján. KEYNOTE-048 négyéves adatait közölték: pembro-monoterápiában PDL1+ esetben növeli az OS-t: p=0,0034! Pembro+kemo növeli az OS-t különösen HPV+ban, magasabb RR mellett, mivel a HPV+ betegek kemoszenzitivitása is hozzájárul a jó eredményhez. Jól tolerálható, és a válaszadás prediktív markere lehet (7).

CheckMate 651-ben karonként 475 beteget vizsgáltak, amely hasonló elrendezésű a KN048-hoz, IPI+Nivo vs. EXTREME-protokoll. Elsődleges végpontját nem érte, OS csaknem azonos volt, csak CPS 20-nál volt előny 17,6 vs. 14,6 hónap, amely nem szignifikáns. ORR 34%, DoR itt volt a leghosszabb, amit eddig jelentettek. Ezért nehéz lesz interpretálni az eredményeket (8).

Az ASCO újdonsága a kemo unfitt betegek esetén adott cabozantinib (multikinázinhibitor) +pembro kombinációja. Ez a fázis 2 vizsgálat, amely első vonalú kezelés, bár még alacsony a betegszám és egykarú a vizsgálat, de egy évnél mPFS 14,6, mOS 22,3 hónap, mOS 32,9 hónapra nő, ha csak a CPS >20 eseteket nézték (9)!

KEYNOTE-040 és CheckMate 141 vizsgálati alapján másodvonalban adott ICI-k standard of care-hez képest növelik az OS-t HR: 0,8, p=0,016 a pembro-monoterápiával, illetve HR 0,71, p=0,0048 mono nivolumabbal! EA3202 fázis 3 vizsgálatba még a betegbevonás zajlik, és a mono pembrokezelés utáni háromkarú vizsgálatról jövőre várjuk az eredményt, hogy kemo+Cet vs. kemo+Bev vs. Bev+Atezo kezelésből profitálhatnak-e a betegek.

Összességében a PD-L1+ betegek 1L-kezelésének gold standardja kellene legyen a pembro vagy pembro+kemoterápia. Pembro+kemo növeli a RR-t HPV+-ban. Az alcsoport-analízis alapján a PD-L1 low, HPV+ esetben a legjobb választásnak a cet+kemo tűnik. 2L-ban mindenképpen nivo vagy pembro, ha előzőleg nem kapott a beteg immuncheckpoint inhibitorot. Sajnos a CTLA-4-inhibitorok szerepe nem tisztázott ebben a tumorlokalizációban. A legjobb rezsimen és optimális szekvencia meghatározásához további klinikai vizsgálatok szükségesek.

Nem újdonságként, de ismét előkerült a heti 40 mg/m<sup>2</sup> cisplatin adása RKT részeként, ahol 278 beteget vontak be, és a noninferioritást bebizonyították a ConCERT trial alapján, valamint cisplatin unfitt betegeknek cetuximab helyett docetaxelt adtak RKT részeként, és a PFS és OS is jobb volt, mint mono RT-vel.

Újtarget terápia felé nyílnak lehetőségek: a HNSCC-betegeink 4-8%-ában lehetnek hRAS-gén-mutációk, amely esetben a tipifarnib olyan hatékony, hogy ORR 55%-ot ért egy fázis 2 vizsgálatban, PFS 5,6 hónap lett, amely alapján az FDA befogadta. Emellett további fázis 1 vizsgálatok zajlanak, egyelőre még nagyon alacsony betegszámmal, amelyekben több EGFR-inhibitor vagy PIK3-kináz-gátlót, vagy EGFR-gátló+pembro-t adnak.

Bár sajnos az idei ASCO számunka nem bővelkedett sok újdonsággal, a tapasztalataink bővülnek, és a magyar klinikai onkológiai gyakorlatba is átültethető eredményekre már sok evidencia áll rendelkezésre.

## Irodalom

1. Vos, et al. Nature Communications 2021;12(1):7348.
2. Lancet Oncol 2021;22:450-62.
3. Tao, et al. ESMO 2020.
4. Tao, et al. ESMO 2021
5. Bourhis, et al. ESMO 2020. Lancet Oncol 2021;21:1173-87.
6. Machiels. Future Oncol 2020;16(18):1235-43.
7. Burtness B, et al. Lancet 2019;394:1915.
8. Greil R, et al. ESMO 2020.
9. Argiris. et al. Annals of Oncol 2021;32(S5):s1310-1311.

## A TÜDŐDAGANAT KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

### Ostoros Gyula

A napi klinikai gyakorlatban is megjelenő kérdés, hogy a metasztázáló nem kissejtes tüdőrák esetén PD-L1 magasan expresszáló betegeknek immun-monoterápiát vagy az immunterápiát kemoterápiával együtt adjuk.

FDA-analízis szerint, a regisztrációs klinikai vizsgálatokat felhasználva azt találták, hogy a kemo+immun csoportban a medián túlélés (mOS) érték 25 hónap az immunterápiás csoportban 20,9 hónap volt, amely nem bizonyult szignifikánsnak (HR: 0,82). A progressziómentes túlélés (PFS) viszont szignifikáns előnyt mutatott a kombinációs csoportban. Az alcsoport-analízisek azt mutatták, hogy 75 év felett előnyben kell részesíteni az immun-monoterápiát, soha nem dohányzók esetében pedig az immun+kemoterápiát (1). Egy másik klinikai vizsgálat LAG3 monoklonális antitest hatékonyságát vizsgálta első vonalban, előrehaladott stádiumú NSCLC esetén pembrolizumabbal kombinálva. A terápiás válasz 39%, a PFS 6,9 hónap volt. Egyértelmű hatékonysági összefüggés mutatkozott PFS tekintetében a PD-L1 expressziós értékek között a magasan expresszállók javára (PD-L1 negatív: PFS 4,2 hónap, PD-L1 50%: PFS 11,8 hónap) (2). Feltehetőleg ezen eredmények alapján további vizsgálatoknak csak magas PD-L1 expresszió esetén van értelme.

A SKYSCRAPER-02 fázis 3-as vizsgálatba ED SCLC esetén a TIGIT-gátló tiragolumab hatékonyságát vizsgálták atezolizumabbal és carboplatin-etoposid kezeléssel együtt adva (3). A kontrollcsoportban a betegek a jelenleg már standardnak számító atezolizumab, carboplatin-etoposid kezelést kapták. Ez a vizsgálat teljesen negatív volt. A tiragolumab hozzáadása nem növelte meg sem a PFS-t, sem pedig az mOS-t. A másik első vonalban ED SCLC-vizsgálatban a serplulimab PD-1-gátló hatékonyságát vizsgálták carboplatin-etoposiddal összevetve a placebo+carboplatin+etoposid karral. Ez a vizsgálat egyértelműen pozitívnak bizonyult (mOS 15,4 hónap vs. 10,9 hónap). Ez az első olyan vizsgálat, amely az első vonalbeli PD-1-gátló hatékonyságát igazolta kis-sejtes tüdőrákban (4).

Számos klinikai vizsgálat foglalkozott a neoadjuvánsan, illetőleg adjuvánsan adott immunterápia hatékonyságával korai stádiumú ablasztikusan reszekált NSCLC esetén. CM 816-os vizsgálatban a neoadjuvánsan adott nivolumab+platinium kettős kemoterápia vs. kemoterápia hatékonyságát nézték meg (5). A betegek a tervezett műtét előtt három ciklusban kapták a kezelést. Az immunterápiás karban a patológiai komplett remisszió (pCR) aránya 24% volt összevetve a kemoterápiás karral (pCR-arány 2,2%). Bizonyítást nyert, hogy az úgynevezett „event free survival” (EFS) és a pCR között egyértelmű összefüggés van. Két év után az EFS 93% volt az immunterápiás karban és csupán 58% a kemoterápiás karon (HR: 0,18). Egy másik neoadjuváns vizsgálat (NADIM2) szintén az immun+kemoterápia hatékonyságát elemezte III-as onkológiai stádiumban (6). A pCR-arány 37%-nak bizonyult. A pCR-arány

összefüggött a PD-L1 expresszió mértékével. Ezen vizsgálatok alapján a neoadjuváns immun+kemoterápia új standard kezelés, főként III/a stádiumban.

A PEARLS vizsgálatban az adjuvánsan adott pembrolizumab monoterápia hatékonyságát elemezték (7). Nem volt kötelező a reszekációs műtét után alkalmazott adjuváns kemoterápia, a betegek 15%-a nem is kapott. A vizsgálat pozitívnak bizonyult, az elsődleges végpontként meghatározott betegségmentes túlélés (DFS) tekintetében (HR: 0,76) a teljes betegpopulációt nézve. Fontos megemlíteni, hogy akik nem kaptak adjuváns kemoterápiát, azoknál az adjuvánsan adott atezolizumabkezelés nem mutatott egyértelmű hatékonyságot. Ennek megfelelően az ablasztikusan reszekált betegek esetén előbb adjuváns kemoterápiát kell alkalmazni, majd ezután immunterápiát.

Egy vizsgálat a molekuláris tesztelés és a túlélés összefüggéseit vizsgálta nem laphámsejtes túlsúlyú nem kis-sejtes tüdőrák esetén (8). Azoknál a betegeknél, akiknél a terápiás döntés szempontjából komplett biomarker-analízis történt, a teljes túlélés 22,1 hónap volt, akiknél nem, azoknál csupán 11,6 hónap. E vizsgálat felhívta a figyelmet arra, hogy előrehaladott stádiumú betegeket komplett biomarker-alapú tesztelés (NGS) nélkül elkezdni kezelni nem szabad.

KRYSTAL-1 vizsgálatban az adagrasib hatékonyságát elemezték megelőzőleg már kezelt előrehaladott stádiumú KRAS G12C mutáns NSCLC esetén (9). A terápiás válasz (ORR) 43%, az mPFS 6,5 hónap, az mOS 12,6 hónapnak bizonyult. Az adagrasib hatékonysága hasonlóan bizonyult a szintén KRAS G12C-mutáns gátló sotorasibbal összevetve, de a toxicitási profil a sotorasib esetén kedvezőbb volt. Számos korai fázisú vizsgálat foglalkozott az előrehaladott stádiumú NSCLC esetén alkalmazható újabb és újabb célzott terápiák hatékonyságával. Amivantanab és lazertinib hatékonyságát EGFR-mutáns NSCLC-nél nézték, akik progrediáltak osimertinibkezelés mellett. Az amivantanab hatékonyságát MET exon 14 skipping mutáció esetén is vizsgálták. Ezek a vizsgálatok ígéretes hatékonyságot mutattak (10, 11).

## Irodalom

1. Akinboro, et al. ASCO 2022. Abstr. 9000.
2. Felip, et al. ASCO 2022. Abstr. 9003.
3. Rudin, et al. ASCO 2022. LBA 8507.
4. Cheng, et al. ASCO 2022. Abstr. 8505.
5. Pulla, et al. ASCO 2022. LBA 8511.
6. Provencio, et al. ASCO 2022. Abstr. 8501.
7. O'Brien, et al. ASCO 2022. Abstr. 8512.
8. Aggarwal, et al. ASCO 2022. Abstr. 9022.
9. Spira, et al. ASCO 2022. Abstr. 9002.
10. Shu, et al. ASCO 2022. Abstr. 9006.
11. Krebs, et al. ASCO 2022. Abstr. 9008.

## A SZUPPORTÍV KEZELÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

András Csilla

A szupportív terápia célja az onkológiai kezelések mellékhatásainak csökkentése. Összefoglalom a 2022-es ASCO-kongresszus általam fontosnak talált eredményeit ebben a témában.

Több kemoterápiás szer mellékhatása a perifériás neuropathia. A SWOG 0221 studyban a D-vitamin hiányának hatását vizsgálták a neuropathiára olyan emlőtumoros betegeknek, akik legalább hat hét paclitaxel kemoterápiában részesültek. Azoknál, akiknél alacsony volt a D-vitamin-szint, gyakrabban jelentkezett neuropathia: 21 vs. 14%. A kéthetente alkalmazott paclitaxel mellett több volt a neuropathia, mint a heti alkalmazásnál. A rassz is befolyásolta az eredményeket, a fekete rassz esetében a magasabb arányban előforduló D-hipovitaminózis idézte elő a gyakrabban előforduló neuropathiát. Ez a vizsgálat felhívja a figyelmet arra, hogy a D-vitamin-szintet ellenőrizni kell neuropathiát okozó kemoterápiák adása előtt és szükség esetén D-vitamin-szubsztitúciót kell alkalmazni [1].

A késői, kemoterápiás kezeléseket után még hat hónappal fennálló alopecia kezelése nem megoldott, pedig ez a női daganatos betegek 25-30%-át is érintheti. A Minoxidil vasodilatációt okoz, előidézve a nyugvó szakaszban lévő hajfolliculusok anagén, növekedési szakaszba való átlépését. A napi 1,25 mg Minoxidil körülbelül 20%-kal növelte a haj és a folliculusok denzitását úgy az occipitalis, mint a frontalis régióban. Prospektív, kontrollált vizsgálatok elvégzésére van szükség ennek igazolására [2].

Az egyik legfontosabb, potenciálisan practice changing eredményt az ABCSG-18 vizsgálat hozta. Azon I-III. stádiumú emlőtumoros nők esetén, akik adjuváns aromatázinhibitor kezelésben részesültek, adjuváns denosumabkezelést alkalmaztak öt éven keresztül. A csonttörések száma gyakorlatilag megfelelő volt, 176/92 volt öt év alatt. A hosszabb, 132 hónapos utánkövetési adatok, a csontáttétmentes túlélés [4,4%, p=0,05], a betegségmentes túlélés [5,4%, p=0,02] és a teljes túlélés meghosszabbodását is igazolták [5,2%, p=0,06] [3].

Számtalan betegfüggő tényezőt identifikáltak, ami negatívan befolyásolhatja az immunterápia eredményességét. Talán a legmegdöbbentőbb adat, hogy az acetaminophen vagy paracetamol negatív immunmodulatorikus

hatással rendelkezik és ezáltal csökkenteni képes az immunterápia hatékonyságát. Korábbi adatok azt sugallták, hogy az acetaminophen csökkenti az immunsejtek proliferációját, csökkenti a T-sejt-dependens ellenanyagválaszt.

Három immunterápiát kapó betegkohorszban vizsgálták az immunterápia hatását a paracetamol-szinttől függően. Ezzel párhuzamosan daganatos állatmodellben és egészséges önkéntesekben elemezték a paracetamol immunológiai hatását. Azon daganatos betegeknek, ahol kimutatták az acetaminophen vagy metabolitját a plazmában az immunterápia indításakor, szignifikánsan rosszabb túlélésbeli időt mutattak ki, a PFS és RR eredményeiben is egy negatív trendet találtak. Ez volt az első komplex vizsgálat az acetaminophen immunterápiára gyakorolt negatív hatásával kapcsolatban, amit a regulatorikus T-sejtekre való direkt, illetve indirekt hatásának tulajdonítanak [4].

Kínai munkacsoport mutatta be 77 NSCLC-tumoros betegben a krónikus stressz negatív hatását az immunterápia eredményességére. A betegek 57,1%-ánál igazoltak depressziót vagy szorongást, ami emelkedett kortizol- és epinefrinszinttel járt együtt. Az RR 35,9% a krónikus stresszcsoportban vs. 63,6% azoknál, ahol nem volt kimutatható depresszió vagy szorongás. A magas és alacsony kortizol- és epinefrinszint esetében szignifikáns különbség volt kimutatható az immunterápia eredményességében, ami visszaigazolja azt, hogy a stressz negatív hatása az immunterápiára a stresszhormonok emelkedett szintjének köszönhető, valószínűleg megváltozik a tumor mikrokönyezete a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely és a szimpatikus idegrendszer krónikus aktiválásával [5].

A 2022-es ASCO-n az immunterápia major kardiális mellékhatásairól (MACE) számoltak be, retrospektív analízis keretében, 101 klinikai vizsgálat és 6925 beteg adatainak elemzése révén, akik kombinált vagy mono-ICI terápiaiban részesültek 2015 és 2019 között az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában. 0,6% (n=40) esemény lett lejelentve a MACE-nek, ebből myocarditis 45% (n=18/40). 77,5% (n=31/40) volt grade  $\geq 3$ . 65%-ban többszervi irAE (n=26/40) fordult elő egy időben, myocarditises betegnél 83%, a nem myocarditises esetekben ez csak 50% volt.

A myocarditis megjelenése esetében egy időben vagy előtte az esetek 53%-ában myositises tünetek jelentkeztek. A myocarditis okozta halálozás 22,5% volt. Az ICI MACE megjelenése átlagban az immunterápia kezdetétől a 28. napon történt. Konklúzióként levonható: A myocarditis leginkább a kettős immunterápia használatával társult. Az ICI+célzott terápia vagy kemoterápia esetében gyakoribb volt a nonmyocarditis MACE.

A legtöbb esetben a MACE miatt szükség volt hospitalizációra. Az egyidejű myositis fennállta rossz prognózis előrejelzője, myocarditissel társulhat (6).

Három absztrakt foglalkozott a széklettranszplantáció kérdésével az immunterápia hatékonyságának növelése céljából, illetve a mellékhatások csökkentése érdekében. Egyelőre még nem áll készen ez a program arra, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatba bevezessék, de mindenképpen a jövőben sokat fogunk hallani erről a kezelési lehetőségről, a mikrobiom és az immunterápiás kezelések összefüggéseiről (ASCO Daily News, 2022.06.06.).

A daganatos betegek fáradékonyságának csökkentésére nem sok lehetőségünk van. A klinikai vizsgálatok kontrollkarán alkalmazott placebokezeléssel az esetek 56%-ában lehetett eredményeket elérni. A vizsgálok ezért célul tűzték ki, hogy nyílt vizsgálatban elemezzék a placebo hatását a fáradékonyságra. A daganatos betegek fáradékonysága egyébként is sokrétű, lehet emocionális, mentális, fizikai, általános, szociális stb. A nyílt vizsgálatban alkalmazott placebokezelés nyolcadik napján kimutatható volt specifikusan a fáradékonyság csökkenése, a hatás négy hétig tartott. Valószínűleg a betegekkel való törődés, odafigyelés elvonta a figyelmet a panaszokról, a szuggesztívó, hogy a placebo hatni fog, hozta meg az eredményeket (7).

177, első-harmadik stádiumú emlőtumoros betegnél komplex táplálkozási, életmód-változtatási tanácsadás történt egy év alatt 16x30 perc időtartamban, ezenkívül komplex fizikai aktivitást növelő edzéstervben vettek részt. A vizsgálat célja az volt, hogy megítélik, hogy az életmódbeli változtatással várható-e eredmény az adjuvánsan alkalmazott kemoterápiás szerek jobb dózisintenzitásával kapcsolatosan. Azoknál a nőknél, akik

az edzésterveket betartották, magasabb volt a kemoterápia relatív dózisintenzitása, kevesebb volt a dózishasználat és dóziscsökkentés (8).

Neuropathiát kiváltó kemoterápia előtt érdemes megnézni a D-vitamin-szintet és szubsztituálni a D-vitamint. A Minoxidil 1,25 mg megpróbálható késői alopeciában. Az adjuváns denosumab vélhetően practice changing lesz korai emlőtumoros betegeknél, akik aromatázinhibitor terápiaiban részesülnek. ICI-myositises mellékhatásai esetén figyelni kell a myocarditis megjelenésére, mert az esetek felében társulhatnak. Paracetamol ne adjunk immunterápia alatt! A stresszoldás fontosságára hívnám fel a figyelmet az immunterápia idején, akár szakember bevonásával, mert a krónikus stressz jelentősen csökkenti az immunterápia eredményeit. A széklettranszplantáció az immunterápia mellékhatásainak csökkentésére izgalmas téma, egyelőre a jövő zenéje, de addig is sokat tehetünk a mikrobiom helyreállításáért megfelelő táplálkozással. Egészséges táplálkozás, életmódváltás, fizikai aktivitás növelése emlőtumoros betegeknél javította a kemoterápiás kezelés relatív dózisintenzitását. A fáradékonyság kezelése placebóval gondolatébresztő vizsgálat, számtalan etikai és egyéb kérdés merül fel az alkalmazhatóságával kapcsolatosan a mindennapi gyakorlatban.

## Irodalom

1. Journal of Clinical Oncology 2022;40(16 suppl):abstract 12023.
2. Journal of Clinical Oncology 2022;40(16 suppl):abstract 12022.
3. Journal of Clinical Oncology 2022;40(16 suppl):abstract 507.
4. Journal of Clinical Oncology 2022;40(16 suppl):abstract 12000.
5. Journal of Clinical Oncology 2022;40(16 suppl):abstract 12001.
6. Journal of Clinical Oncology 2022;40(16 suppl):abstract 2508.
7. Journal of Clinical Oncology 2022;40(16 suppl):abstract 12006.
8. Journal of Clinical Oncology 2022;40(16 suppl):abstract 12007.