

AZ AMERIKAI KLINIKAI ONKOLÓGIAI TÁRSASÁG 2023-AS KONGRESSZUSÁNAK LEGFONTOSABB ÚJDONSÁGAI

Mühl Dorottya¹, Nikolényi Alíz², Sántha Dóra², Lengyel Zsuzsanna³, Árokszállási Anita⁴, Pápai Zsuzsanna⁵, Hideghéty Katalin⁶, Virga József⁷, Vajdics Tímea⁸, Tímár József⁹, Peták István¹⁰, Lakatos Gábor¹¹, András Csilla¹², Torday László¹³, Bégányi Nóra¹⁴, Moldvay Judit¹⁵, Ostoros Gyula¹⁵, Lengyel Erzsébet¹⁶

¹Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

²SZTE-ÁOK, Onkoterápiás Klinika, Szeged

³PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

⁴Debreceni Egyetem, DE Klinikai Központ (DEKK), Debrecen

⁵MH Egészségügyi Központ, Budapest

⁶SZTE Onkoterápiás Klinika, Szeged

⁷DE KK Onkológiai Klinika, Debrecen

⁸DPC Kórház OHII, Onkológiai Centrum, Budapest

⁹Semmelweis Egyetem, Patológiai, Igazságügyi és Biztosításorvostani Intézete, Budapest

¹⁰Oncompass Medicine Hungary Kft., Budapest; Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest;

Department of Biopharmaceutical Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago; Genomate Health Inc, Cambridge MA

¹¹DPC Kórház OHII, Onkológiai Centrum, Budapest

¹²Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Onkológiai Intézet, DE KK Debrecen

¹³SZTE Onkoterápiás Klinika, Szeged

¹⁴Budapest Uzsoki Utcai Kórház, Semmelweis Egyetem Általános, Orvostudományi Karának Gyakorló Kórháza, Budapest

¹⁵Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

¹⁶Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Onkológia, Budapest

AZ EMLŐDAGANATOK ADJUVÁNS KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Mühl Dorottya

Az idei ASCO-n korai emlődaganatok tekintetében a legnagyobb figyelem a CDK 4/6 gátlók adjuváns alkalmazhatósága, valamint a terápiadeeszkaláció felé fordult a különböző szubtypusokban.

Bemutatták a ribociclib adjuváns alkalmazásáról szóló vizsgálatot, a NATALEE-t. A vizsgálatba magas rizikójú hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív korai emlődaganatos betegeket választottak be. A magas rizikót a stádiumbesoroláson felül egyéb faktorokhoz is kötötték, IIA N0 esetén beválasztásra kerülhettek a grade 3 vagy grade 2 és magas oncotype score/magas Ki67 (>20%)/egyéb magas rizikó eredményű genomikai teszttel rendelkező esetek. A vizsgálat első eredményei alapján a ribociclib+letrozol/anastrazol (premenopauzában, illetve férfi emlőrák esetén+goserelin) előnyösnek bizonyult a sztenderd letrozol/anastrazol (+goserelin) karhoz képest. Ez az előny mind az invázív betegségtől mentes (iDFS), mind pedig a távoli áttétől mentes (DDFS) időszakot vizsgálva jelentkezett. Az iDFS-ráta 90,4% vs. 87,1% (HR: 0,748), a DDFS-ráta pedig 90,8% vs. 88,6% (HR: 0,739) volt a vizsgálati, illetve kontrollkarokon. A vizsgálatban alkalmazott 400 mg dózis jól

tolerálható volt, a már korábban is ismert mellékhatások – a varakozásoknak megfelelően – kisebb arányban jelentek ezen dózis mellett (1). Az adjuváns CDK 4/6 gátlók tekintetében bemutatásra került a MonarchE vizsgálat négyéves adatainak elemzése, amely során további megerősítést nyert az abemaciclib adjuvánsan való alkalmazásának előnyössége. A négyéves vizsgálati adatok elemzése során az iDFS 85,8% vs. 79,4%-nak bizonyult a kombinációs vs. kontrollkaron (HR: 0,664) (2). Bár a két vizsgálat nem összehasonlítható, a terápiás döntéshozatalkor át kell gondoljuk az egyes rizikó csoportokat, mellékhatásprofil, illetve a készítmények hozzáférhetőségét.

Továbbra is aktuális az endokrin terápia (ET) kiterjesztésének mértéke. Ennek kapcsán *Michael Gnant* foglalta össze az eddigi ismereteket, amely alapján továbbra sincs teljes konszenzus az ET kiterjesztésének ideális mértékén (bemutatta a St. Gallen konszenzusszavazás eredményeit), azonban körvonalazódni látszik, hogy a 10 éves kiterjesztett ET nem jár előnnyel a 7,5 éves alkalmazáshoz képest, továbbá az, hogy javasolt a kiterjesztett ET nyirokcsomó-pozitív esetekben (3).

A HER2-pozitív alcsoportban főként a terápiadeeszkalálás kapta a főszerepet. A PHERGain vizsgálat során képalkotó (PET/CT), illetve patológiai válasz vezérelten csökkentették a kemoterápia hozzáadását kettős HER2-gátlás mellett. Igaz, egy relatív bonyolult vizsgálati felépítés mellett, de hátról egy esetben biztonságosan elhagyható

volt a kemoterápia kettős HER2-gátlás mellett (4). Egy további deeszkalációs vizsgálat hosszú távú eredményei kerültek bemutatásra, a rövid tartamú HER2-kezelés 10 éves eredményeivel. Ebben azt találták, hogy alacsonyabb rizikójú (N0 vagy N1) esetben a kilenches HER2-ellenes monoterápia hasonló klinikai hatékonyságot mutatott a sztenderd egyéveshez képest. Mindkét vizsgálati karon a protokoll része volt antraciklintartalmú kemoterápia is (5). Ezen eredmények alapján bizonyos esetben a klinikai gyakorlatban mérlegelhető rövidebb időtartamú HER2-ellenes kezelés, kellő körtekintés mellett.

A tripla negatív alcsoportban (TNBC) nagyon korai esetek kapcsán került bemutatásra egy populációsintű elemzés, amelynek eredménye alapján pT1mi és pT1a esetén a kemoterápia nem hoz klinikai előnyt, ellenben pT1b felett, különösen pT1c-től már igen. Így nagyon korai esetekben (például akcidentálisan ellenoldali profilaktikus mastectomia esetén) az ehhez kapcsolódó kemoterápia elhagyható (6). Továbbá egy edukációs előadás kapcsán került szemléltetésre a TNBC neoadjuváns kezelésének komplexitása. Az előadó egy jelen ismereteinket tükröző irányelvet mutatott be, amely szerint korai (cT1c; N0) esetben AC (ddAC), illetve taxán adása elegendő lehet, nagyobb stádium esetén azonban a neoadjuváns ddAC mellett taxán+carboplatin és pembrolizumab adása válhat szükségessé. A patológiai válasz, valamint a BRCA-státusz alapján határozható meg a további adjuváns kezelés szükségessége (7).

Irodalom

1. Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang C-S, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(17_suppl):LBA500-LBA500.
2. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(1):77-90.
3. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2021;385(5):395-405.
4. Pérez-García JM, Ruiz-Borrego M, Stradella A, et al. 3-year invasive disease-free survival (iDFS) of the strategy-based, randomized phase II PHERGain trial evaluating chemotherapy (CT) de-escalation in human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) early breast cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(17_suppl):LBA506-LBA506.
5. Bisagni G, Piacentini F, Sarti S, et al. Nine-weeks versus one-year trastuzumab for early-stage HER2+ breast cancer: 10-year update of the Short-HER phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(17_suppl):LBA637-LBA637.
6. Leone J, Vallejo CT, Freedman RA, et al. Prognosis and trends in chemotherapy use for patients with stage IA triple-negative breast cancer (TNBC): A population-based study. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(16_suppl):510-510.
7. Han HS, Vikas P, Costa RLB, et al. Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Journey: Beginning, End, and Everything in Between. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2023;(43):e390464.

AZ ÁTTÉTES EMLŐDAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Nikolényi Alíz, Sántha Dóra

A CDK 4/6-gátlók néhány évvel ezelőtt alapjaiban változtatták meg a hormonreceptor (HR) -pozitív, HER2-negatív előrehaladott emlőrák kezelési elveit, mivel számos vizsgálat igazolta, hogy a CDK 4/6 gátló és az endokrin terápia kombinációja első vonalban javítja mind a progressziómentes, mind a teljes túlélést. A kombinációs kezelés azonban az első vonalbeli endokrin monoterápiát követően is hatékony és sok betegnél tartós remisszió érhető el az első vonalbeli egyedüli endokrin terápiával is. *Dr. Sonke* és munkatársai a SONIA fázis III, randomizált klinikai vizsgálatot arra tervezték, hogy összehasonlítsák a CDK 4/6 gátló első és második vonalbeli alkalmazásának hatékonyságát, biztonságosságát és költséghatékonyságát HR-pozitív, HER2-negatív előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek endokrin terápiájához hozzáadva, amelynek célja a célzott szerek optimális pozicionálása a terápiás szekvenciában (1). A vizsgálatba 1050 nőbeteget választottak be, akik előrehaladott betegségükre korábban nem részesültek szisztémás kezelésben. A betegek első vonalbeli nem szteroid aromataz-gátló (NSAI) kezelést + 91%-ban palbociclibet (PAL) kaptak az egyik karon (A kar), majd progressziót követően másodvonalon fulvestrant-monoterápiát, míg a másik karon (B kar) első vonalbeli NSAI-terápiát, majd progresszió esetén fulvestrant+palbociclib kezelést. A vizsgálat elsődleges végpontja a PFS2 volt, amely a randomizációtól a második progresszióig vagy halálig eltelt időt jelenti, a másodlagos végpontok között szerepelt a teljes túlélés. Medián 37,7 hónap utánkövetési időt követően a medián PFS2 31,0 hónap volt az A karon és 27,8 hónap a B karon (HR 0,89; 95%-os CI 0,75–1,04; P=0,14), emellett a teljes túlélés vonatkozásában sem volt szignifikáns különbség. CDK 4/6 gátló kezelés medián ideje 24,7 hónap volt az A stratégiával és 8,3 hónap a B stratégiával, amellyel párhuzamosan a grade 3 nemkívánatos események száma is jelentős különbséget mutatott (A karon 2778 vs. B karon 1620). A palbociclib első vonalbeli, hosszabb alkalmazási időtartamának jelentős költségvonatára is felhívták a szerzők a figyelmet. A vizsgálat eredménye számos kérdést vet fel, amelyek közül az egyik legrelevánsabb a klinikai gyakorlat szempontjából, hogy tudjuk-e definiálni azoknak a betegeknek a körét, akik valószínűleg jól járnának egy első vonalbeli endokrin monoterápiával is, ezzel késleltetve és mérsékelve a CDK 4/6 gátlók mellett fellépő toxicitást. A betegcsoport meghatározását biomarker-vizsgálatok támogathatják a jövőben. A RIGHT Choice vizsgálat 2022-ben San Antonióban bemutatott

első eredményei, valamint az idei ASCO-n prezentált alcsoport-analízis eredményei is adhatnak némi támpontot a kérdéssel kapcsolatban (2). A vizsgálat összehasonlítja a ribociclib (RIB)+endokrin terápia (ET) és az orvos által választott kombinációs kemoterápia (docetaxel+capecitabin/paclitaxel+gemcitabin/capecitabin+vinorelbin) hatékonyságát és biztonságosságát olyan pre- vagy perimenopauzális nőbetegek körében, akiknek az orvos döntése alapján – a betegségük agresszív jellemzői miatt – kemoterápia adása indokolt és korábban az előrehaladott betegségekre szisztémás kezelésben nem részesültek. Az elsődleges végpont teljesült, statisztikailag szignifikáns körülbelül egyéves PFS-előny érhető el RIB+ET-val a kombinált kemoterápiához viszonyítva (mPFS 24,0 vs. 12,3 hónap; HR 0,54; 95%-os CI 0,36–0,79; $p=0,0007$). A teljes túlélés adatai éretlenek voltak az adatzáráskor. Emellett az alcsoportelemzés arra is rávilágít, hogy a 40 évnél fiatalabb betegek esetében ez az előny még kifejezettebb (mPFS NR vs. 10,2 hónap, HR 0,37; 95%-os CI 0,18–0,79). Az első vonalbeli CDK 4/6 gátló terápian bekövetkező progresszió esetén a másodvonalas kezelés megválasztása a rendelkezésünkre álló klinikai vizsgálati eredmények alapján napjainkban sem mindig egyértelmű. A CDK 4/6 gátlók progresszió túli alkalmazásának kérdésével foglalkozik a MAINTAIN és a PACE vizsgálatokat követően a PALMIRA vizsgálat is, amelyben szekunder endokrin rezisztens betegeket, adjuváns vagy áttétes vonalban alkalmazott palbociclib+endokrin terápian bekövetkező progressziót követően randomizáltak palbociclib+váltott endokrin terápia, illetve placebo+váltott endokrin terápia (AI→FUL, FUL→letrozol) kezelésre (3). Az mPFS 4,9 hónap volt a fenntartó palbociclibkezelés mellett és 3,6 hónap a kontrollcsoportban (HR 0,84, 95%-os CI 0,66–1,07; $P=0,149$). Ezek alapján, a korábban publikált PACE vizsgálat eredményeihez hasonlóan, ebben a vizsgálatban sem igazolódott, hogy a palbociclib progressziót követő alkalmazása javasolható mint standard terápia. Mivel azonban a hat hónapos klinikai előnyarány szignifikánsan jobb volt a palbociclib fenntartó kezelésben részesülő betegek körében (41,9% vs. 27,4%, $p=0,044$), valószínűsíthető, hogy a betegek egy alcsoportja profitál belőle. Erre a kérdésre a vizsgálatban tervezett biomarker-elemzések eredményei adhatnak választ a későbbiekben, fókuszálva az aromatázgátló kezelés mellett megjelenő és terapiarezisztenciát eredményező ESR1-mutációra is. Ezt a koncepciót támogatják a PADA-1 klinikai vizsgálat frissített adatai is, amely szerint endokrin szenzitív betegek első vonalbeli aromatázgátló (AI)+palbociclib kezelése mellett megjelenő ESR1-mutáció esetén, képalkotó vizsgálatokkal igazolt progresszió nélkül, az AI korai cseréje fulvesztranttra szignifikáns progressziómentes túlélési előnnyel jár és ez az előny független a detektált ESR1-mutáció típusától és számától (4). Az elmúlt években bemutatott kutatási eredmények alapján nyilvánvalóvá vált, hogy az antitest-gyógyszer konjugátumok kiváló

lehetőséget jelentenek a hagyományos kemoterápiák korlátainak leküzdésére, és hatásmechanizmusokból adódóan forradalmasíthatják a daganatos betegségek kezelését.

Sara M. Tolaney mutatta be a TROPICS-02 vizsgálat végső túlélési eredményeit, amelynek célja a sacituzumab-govitecan (SG) effektivitásának 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 (5). A vizsgálatba olyan betegek kerülhettek beválasztásra, akik túl voltak a standard CDK 4/6 gátló, endokrin és legalább egy vonal taxánkezelésen, emellett kettő-négy vonalban kaphattak már áttétes betegségekre kemoterápiát. A vizsgálatban az SG hatékonyságát és mellékhatásait az orvos által választott kemoterápiával (TPC= treatment of physicians choice; capecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin) vetették össze. A hosszabb utánkövetés konfirmálta az SG-kezelés klinikai jelentős teljes túlélés előnyét a TPC-vel szemben (mOS 14,5 vs. 11,2 hónap; HR 0,79 [95%-os CI 0,65–0,95]; nominal $P=0,01$) és ez az előny a HER2-expresszió mértékétől függetlennek bizonyult. A trastuzumab-deruxtecan a DESTINY vizsgálatok eredményei alapján mind HER2-overexpresszáló, mind HER2-low daganatok esetén kiváló hatékonyságot mutat. Az idei ASCO-n *Ian Krop* prezentációjában láthattuk, hogy a DESTINY vizsgálatok összevont analízise alapján a trastuzumab-deruxtecan a 65 év feletti betegpopulációban is biztonságosan választható, hatékony terápia (6). A trastuzumab-deruxtecanhoz hasonló új antitest-gyógyszer konjugátum a patriumab-deruxtecan, amely felépítését tekintve anti-HER3 monoklonális antitestből és hozzá szintén hasítható linkerrel kapcsolt topoizomeráz I-gátlóból épül fel. A vizsgálati szer tesztelésének alapkonceptióját az emlődaganatokra 30-50%-ban jellemző HER3-overexpresszió képezi. Erősen előkezelt betegpopulációban mutatott ígéretes aktivitást HER2-negatív emlődaganat-altípusban, amely független a HER3-expresszió mértékétől (7). Az áttétes emlődaganatos betegek túlélése, az innovatív terápiáknak köszönhetően, jelentősen javult az elmúlt években. A sok esetben hosszú éveken át tartó palliatív kezelések mellett nélkülözhetetlen, hogy megtaláljuk az egyensúlyt a hatékonyság, a készítmények toxicitása, tolerálhatósága között és a betegek életminőségét is fókuszba helyezzük. A capecitabin egy régóta alkalmazott, jól bevált, szájon át szedhető kemoterapeutikum, azonban hosszas alkalmazása mellett számolnunk kell a készítmény ismert mellékhatásaival (HFS, hasmenés, mucositis), amelyet számos esetben a dóziscsökkentés és dózishalasztás nem old meg, ezért a terápia végleges felüggesztése mellett kell döntenünk. Az X/X-7 klinikai vizsgálat arra a kérdésre kereste a választ, hogy a capecitabin dózizozási séma megváltoztatása javítja-e a tolerálhatóságát. A vizsgálatban a standard, FDA által elfogadott dozizozás (SD-kar) hatékonyságát és tolerálhatóságát vetették össze a

fix dóziszú (2×1500 mg/nap) capecitabinterápiával, hét nap kezelés, majd hét nap szünet adagolási séma mellett (FD kar, 7/7 séma) (8). Nem igazolódott szignifikáns különbség a PFS és az OS vonatkozásában a két adagolási séma között, azonban míg az SD-karon 21 betegnél (28,8%) került sor toxicitással összefüggő kezelés megszakítására, addig csupán 6 betegnél a fix dózis mellett (7,5%) ($p < 0,0006$). Emellett a 2-4. fokozatú toxicitás is gyakrabban fordult elő a standard dózist szedő betegek körében (49,3% vs. 25,0%, $p=0,0018$).

A *Nadia Harbeck* nevéhez fűződő CANKADO vizsgálat eredményei pedig arra hívják fel a figyelmet, hogy a proaktív autonóm betegtámogató applikáció nagymértékben segíti az orvos munkáját és napi használata jelentős mértékben késlelteti az életminőség romlását per os terápia mellett (9).

Összefoglalva:

1. A CDK 4/6 gátló+endokrin terápia továbbra is standard első vonalas kezelés a hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív emlődaganatok kezelésében. Egyre több adat támogatja alkalmazásukat visceralis krízis esetén is. Azonban vannak olyan betegcsoportok, akiknél első vonalban endokrin monoterápia, másodvonalas CDK 4/6 gátló+fulvestrant szekvenciával is hasonló eredmények érhetők el, kevesebb mellékhatás és költség mellett. A betegpopuláció definiálásában a későbbi biomarker-vizsgálatok lehetnek segítségünkre. Ennek jelentőségét támasztja alá az ESR1-mutáció dinamikus detektálásával szinkron váltott endokrin terápia hatékonysága is.
2. Az antitest-gyógyszer konjugátumok kiemelkedő aktivitást mutatnak több emlődaganat-altípusban, megoldást jelenthetnek a tumorheterogenitásra és az emlődaganatokra jellemző fenotípusváltásra. Mellékhatásprofiljukkal kapcsolatban szerzett tapasztalataink segítik biztonságos alkalmazásukat a klinikai gyakorlatban.
3. A hosszas palliatív kezelések mellett, az új terápiás modalitások optimalizálása érdekében, elengedhetetlen a megfelelő életminőség fenntartása, amelyben a szupportív terápiák mellett az onkológiai kezelések tökéletesítése és a betegtámogató programok is segítségünkre lehetnek.

Irodalom

1. *Gabe S. Sonke, Annemiek Van Ommen, Nijhof, Noor Wortelboer, et al.* Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2023;41(suppl17):abstr LBA1000.
2. *Nagi S. El Saghir, Yoon Sim Yap, Yesim Eral, et al.* Outcomes with first-line (1L) ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) vs physician's choice combination chemotherapy (combo CT) by age in pre/perimenopausal patients (pts) with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): A subgroup analysis of the RIGHT Choice trial. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstrLBA1063.
3. *Antonio Llombart-Cussac, Catherine Harper-Wynne, Antonia Perello, et al.* Second-line endocrine therapy (ET) with or without palbociclib (P) maintenance in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR[+])/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): PALMIRA trial. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstr1001.
4. *Luc Cabel, Suzette Delaloge, Anne-Claire Hardy-Bessard, et al.* Dynamics and type of ESR1 mutations under aromatase inhibitor or fulvestrant combined with palbociclib after randomization in the PADA-1 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstr1002.
5. *Sara M. Tolaney, Aditya Bardia, Frederik Marmé, et al.* Final overall survival (OS) analysis from the phase 3 TROPICS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (mBC) *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstr 1003.
6. *Ian E. Krop, Hans Wildiers, Sara A. Hurvitz, et al.* An age-specific pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) from DESTINY-Breast01, -02, and -03. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstr 1006.
7. *Erika P. Hamilton, Ololade Dosunmu, Mythili Shastri, et al.* A phase 2 study of HER3-DXd in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstr1004.
8. *Qamar J. Khan, Colleen Bohnenkamp, Taylor Monson, et al.* Randomized trial of fixed dose capecitabine compared to standard dose capecitabine in metastatic breast cancer: The X-7/7 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstr1007.
9. *Nadia Harbeck, Peter A. Fasching, Rachel Wuerstlein, et al.* CANKADO PRO-React eHealth support in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer receiving palbociclib and endocrine therapy and the affect on time to deterioration of quality of life: Primary outcome analysis of the multicenter randomized PreCycle trial. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstr1008.

A MELANOMA KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Lengyel Zsuzsanna

Adjuváns kezelés reszekált IIB-IIC sádiumú melanomában: A Keynote 716-os vizsgálat eredményei alapján az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal (Food and Drug Administration – FDA) 2021 decemberében, majd 2022 májusában az EMA (European Medicines Agency) engedélyezte az egyéves pembrolizumabmal történő kezelést a magas rizikójú IIB és IIC stádiumú betegeknél. Az idei ASCO-n a vizsgálat távoli metasztázis nélküli túlélés (DMFS) végső analizisét ismertették. Az utánkövetési idő 39,4 hó volt. Mind a távoli metasztázismentes (HR 0,59; 84,4% vs. 74,7%), mind a kiújulásmentes túlélés (RFS) (HR 0,62; 76,2% vs. 63,4%) továbbra is kedvezőbbnek bizonyult a pembrolizumabkezelésben részesülő betegeknél szemben a placebocsoporttal (1). Reszekált IIBB, IIIC, IIID és IV. stádiumú betegek esetén egy fázis II-es randomizált vizsgálatban (mRNA-4157-P201/KEYNOTE-942) RFS- és DMFS-érték is szignifikánsan jobb volt a pembrolizumab- és személyre szabott mRNS-vakcinát kapó csoportban szemben a monopembrolizumab-karral. Az mRNS személyre szabott vakcina akár 34 betegspecifikus neoantigént tartalmaz (2).

A nem reszekálható III. és IV. stádiumú melanoma kezelése: A RELATIVITY 047-es vizsgálatban a terápiaiban betegek első vonalban az egyik karon mononivolumab, a másik karon nivolumab és relatlimab (anti-LAG3 immunellenőrzőpont-antitest) adásában részesültek. A kombinált készítményt az FDA 2021. márciusban, az EMA 2022 szeptemberében törzskönyvezte metasztatikus melanoma indikációban első vonalban. A kétéves utánkövetés során a PFS, teljes túlélés (OS) és teljes válaszadási arány (ORR) továbbra is kedvezőbbnek bizonyult a kombinációs kezelésben részesülő csoportnál. A melanomaspecifikus túlélés egyértelműen hosszabbnak bizonyult a kombinációs készítménynél (NR) (3). *Hamid* és munkatársai által ismertett klinikai vizsgálatban adjuváns PD-1-inhibitor követően alkalmazott anti-PD1 és anti-LAG3 kombinációs készítmény (cemiplimab+fianlimab) hatásosságát vizsgálták. A vizsgálatban igazolták, hogy posztadjuváns anti-PD-1-terápiát kapó betegeknél progresszió esetén a kombinációs terápia hatékony, magas ORR-t produkál (61,5%). Klinikai aktivitás LAG-3, PD-L1 expressziótól függetlenül is észlelhető volt (alacsony, magas), valamint a rossz prognózisú betegcsoportban (magas LDH, májmetasztázis) is jó hatékonyságot mutatott (4). A finalimab+cemiplimab 3. fázisú vizsgálata (NCT05352672) terápiaiban előrehaladott melanómás betegeknél folyamatban van.

Neoadjuváns kezelés: A melanoma neoadjuváns terápiaját – reszekálható, radiológiai/patológiai vizsgálattal igazolt regionális nyirokcsomó-érintettség esetén (III-as stádium) – már évek óta nagy figyelem kíséri az igen biztató eredmények miatt (például Opacin, Opacin-Neo, PRADO, NADINE vizsgálatok). A közelmúltban egy melanoma-konszenzusirat azt javasolja, hogy tekintettel arra, hogy a neoadjuváns vizsgálatokból származó eredmények meggyőzőek (túlélési előny) a rutin klinikai gyakorlatban minden beteg számára elérhetővé kell tenni, mint standard kezelési lehetőséget (5).

A ritka melanomatípusok közül a metasztatikus oculáris melanoma kezelésében a tebentafusp (az első T-sejt-receptor-terápiás szer, bispecifikus fúziós protein) egy fázis III-as vizsgálatban egyértelműen jobb teljes túlélést biztosított a betegek részére, mint az egyéb vizsgálat által választott terápiás szer (dacarbazin, ipilimumab, PD-1-inhibitor), ezek alapján az FDA és az Európai Gyógyszerügynökség a kezelést jóváhagyta 2022-ben.

Feng és munkatársai azt vizsgálták, hogy a ctDNS korai, kezelés alatti csökkenésének mértékében van-e különbség a stabil betegségben (SD) és hosszú OS-ben lévő betegek, valamint a stabil, de rövid OS-es betegek között, akik első vonalbeli kezelésként tebentafusp adásában részesültek. A szerzők a vizsgálatban a kilencedik hétre megjelenő ctDNS-csökkenés és a RECIST SD-vel rendelkező betegek jobb OS-értékével erős összefüggést találtak.

Összefoglalva: A korai ctDNS-csökkenés előre jelezheti a tebentafusp mellett hosszú OS-sel rendelkező SD-betegeket (6).

Irodalom

1. *Luke JJ, Ascierto PA, Khattak MA, et al.* Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl17):abstr LBA9505. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9505
2. *Khattak A, Weber JS, Meniawy T, et al.* Distant metastasis-free survival results from the randomized, phase 2 mRNA-4157-P201/KEYNOTE-942 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl17):abstr LBA9503. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9503
3. *Tawbi HA, Hodi S, Lipson J, et al.* Nivolumab (NIVO) plus relatlimab (RELA) vs. NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: 2-year results from RELATIVITY-047. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstr 9502. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9502
4. *Hamid O, Lewis KD, Weise K, et al.* Significant durable response with fianlimab (anti-LAG-3) and cemiplimab (anti-PD-1) in advanced melanoma: Post adjuvant PD-1 analysis. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstr 9501. DOI 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9501
5. *Garbe C, Dummer R, Amaral T, et al.* Neoadjuvant immunotherapy for melanoma is now ready for clinical practice. *Nat Med* 2023;29(6):1310-12. DOI 10.1038/s41591-023-02336-1.
6. *Feng D, Collins L, Callahan MK, et al.* Early ctDNA reduction may identify patients with stable disease and long OS on tebentafusp. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl16):abstr 9589. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9589

A NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Árokszállási Anita

Az epithelialis ovariumcarcinomák (EOC) vonatkozásában az operatív és a szisztémás kezelés területén is új eredmények kerültek bemutatásra. Az OVHIPEC-1 fázis III vizsgálat a hyperthermiás intraperitonealis kemoterápia (HIPEC) alkalmazására irányult FIGO III. stádiumú, neoadjuváns kemoterápiát igénylő EOC-betegeknél, akik a sikeres intervallum debulking műtét (IDM) során 1:1 arányban randomizálva részesültek HIPEC-kezelésben. Tízéves utánkövetés során a vizsgálati karban (IDM+HIPEC) 45 hónapos, a kontrollkarban (IDM) 33 hónapos medián túlélésről (overall survival – OS) számoltak be. A HIPEC-kezelés a perioperatív morbiditást és a későbbi recidívák kezelési lehetőségeit sem befolyásolta hátrányosan (1). A DUO-O vizsgálat a BRCA-mutációt nem hordozó, előrehaladott stádiumú (FIGO III–IV.) magas gradusú EOC fenntartó terápiajára irányult: a kontrollkar betegek hat ciklus carboplatin+paclitaxel (TC)+bevacizumab (bev), majd bev fenntartó terápiaiban (összesen 15 hónap) részesültek, amelyet a vizsgálati karban 24 hónap durvalumab- és 24 hónap fenntartó olaparibkezeléssel egészítettek ki. A homolog repair deficiens (HRD) eseteknél a progressziómentes túlélés (progression free survival – PFS) mediánja több mint egy évvel hosszabb volt

a vizsgálati csoportban (37,3 hó vs. 23 hó), míg a homolog repair proficiens (HRP) csoportban ez az előny 3,5 hónap volt (20,9 hó vs. 17,4 hó) (2). AMIRASOL fázis III vizsgálat a mirvetuximab soravtansine (MIRV) hatékonyságát erősítette meg magas ($\geq 75\%$) folátreceptor- α - (FR- α) expressziót mutató platinarezisztens EOC-recidíva (PRREOC) kezelésében a monokemoterápia-karhoz viszonyítva (mOS 16,5 hó vs. 12,8 hó, a válaszráta 42% vs. 16%) (3). A MIRV-t 2022-ben az FDA (U.S. Food and Drug Administration) már törzskönyvezte magas ($\geq 75\%$) FR- α -expressziót mutató PRREOC-ban az egykarú SORAYA eredményei alapján (4, 5).

Az előrehaladott endometriumcarcinoma (EC) első vonalas szisztémás kezelésének gyakorlatát megváltoztató RUBY fázis III vizsgálat eredményeit is láthattuk. A kontrollcsoport a jelenlegi standard szerinti hat ciklus TC, majd placebo fenntartó kezelésben részesült, míg a vizsgálati csoportban a hat ciklus TC-kezelést dostarlimabbal kombinálták, amelyet dostarlimab fenntartó terápia követett (összesen három év). Deficiens mismatch repair (dMMR) státuszú EC-betegek 60%-a volt progressziómentes 24 hónapnál a vizsgálati karban, míg ez az arány 16% volt a kontrollkarban. A teljes vizsgálati populációban (21% dMMR és 79% proficiens MMR) az mPFS 13 hó vs. 8,8 hónap volt a vizsgálati kar javára (6). A vizsgálat nyomán az NCCN 2023-tól a dostarlimab+TC kombinációt tekinti az előrehaladott EC első vonalas kezelésének, a hazánkban is elérhető pembrolizumab+TC kombinációval együtt az NRG-GY018 vizsgálat eredményei alapján, az MMR-státusztól függetlenül (7, 8). Egyelőre egyik immunterápiás szer sem rendelkezik törzskönyvi indikációval az előrehaladott EC első vonalas kezelésére TC kombinációval.

Az előrehaladott méhnyakrák standard első vonalas kezelése 2022 óta a platina+paclitaxel (hat ciklus)+pembrolizumab (két év)±bevacizumab (15 hónap), amennyiben a daganatszövet PDL-1-et expresszál (combined positive score – CPS ≥ 1). A KEYNOTE-826 fázis III vizsgálat révén nyert a kombináció 2021-ben FDA- (9), majd 2022-ben EMA- (European Medicines Agency) engedélyt (10). Az idei ASCO-n a KEYNOTE-826 végső túlélési eredményeit mutatták be: a platina+paclitaxel±bevacizumab kezelés mellett a mOS 16,5 hónap volt, amely egyezett a korábbi GOG240 vizsgálat eredményeivel (11), míg a platina+paclitaxel+pembrolizumab±bevacizumab kezelés mellett a mOS 28,6 hónap volt. Az objektív válasz aránya (ORR) és tartama (duration of response – DOR) is szignifikánsan jobbnak bizonyult a vizsgálati karban (ORR 68,5% vs. 50,9%, mDOR 19,2 hó vs. 10,4 hó) (12).

Irodalom

1. Abstract 5509. Lot Aronson, et al. Final survival analysis of the phase III OVHIPEC-1 trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer after ten year follow-up.
2. Abstract LBA5506. Harter, et al. Durvalumab with paclitaxel/carboplatin (PC) and bevacizumab (bev), followed by maintenance

durvalumab, bev, and olaparib in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) without a tumor BRCA1/2 mutation (non-tBRCAm): Results from the randomized, placebo (pbo)-controlled phase III DUO-O trial.

3. LBA5507. Moore, et al. Phase III MIRASOL (GOG 3045/ENGOT-ov55) study: initial report of mirvetuximab soravtansine vs. investigator's choice of chemotherapy in platinum-resistant, advanced high-grade epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers with high folate receptor-alpha expression.
4. Matulonis UA, et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: Results from the SORAYA Study. J Clin Oncol, Jan, 2023.
5. <https://bit.ly/3L8ICX8>
6. Abstract 5503. Powell, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): Outcomes by blinded independent central review (BICR) of the RUBY trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY).
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 2.2023 — April 28, 2023.
8. Eskander RN, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. March 27, 2023, at NEJM.org.
9. <https://bit.ly/3qTApzp>
10. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
11. Tewari KS, et al. Final overall survival of the phase III randomised trial of chemotherapy with and without bevacizumab for advanced cervical cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Lancet 2017;390:1654-63.
12. Abstract 5500. Monk, et al. KEYNOTE-826: Final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab+chemotherapy vs. placebo+chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent or metastatic cervical cancer.

ÚJDONSÁGOK A SARCOMÁK KEZELÉSÉBEN

Pápai Zsuzsanna, Hideghéty Katalin

A sarcomák klinikai kutatásának középpontjában a kombinált kezelések finomhangolása, a szinergista hatások keresése állt. Bizonyos „régiegyületek” új vegyületekkel kombinálva hatékonyak bizonyultak, fázis I-es vizsgálatokban biztató tumorválasz és PFS-eredményekről számoltak be Ewing-sarcoma esetén trabectedin+irinotecan (SARC037 poster), leiomyosarcomában gemcitabin+selinexor (Abstract 11520), lágyszarcomák vegyes csoportjában pedig sirolimus (NAB-S)+pazopanib kombinációval (Abstract 11521). Ezen eredményeket még óvatosan kell kezelni, a további kutatásokban szövettani altípus szerinti randomizáció, alacsonyabb kezdő dózis, fokozatos dózisémelés és a preklinikai vizsgálatokban elért szinergia figyelembevétele javasolt. Míg az elmúlt évtizedben az immunellenőrzőpont-gátlók (ICI-k) hatalmas térhódítása észlelhető az onkológiában, lágyszarcomákban, az FDA által alveolaris lágyszarcomában, ASPS-ben elfogadott atezolizumabon kívül, továbbra is korlátozottak és ellentmondásosak az immunterápia hatékonyságát vizsgáló humán adatok. A legújabb kutatások azt sugallják, hogy a tercier

limfoid struktúrák (TLS) jelenlétének detektálása segíthet azon sarcomában szenvedő betegek azonosításában, akik nagyobb valószínűséggel részesülnek az immunterápia előnyeiből. A TLS azonban csak az STS-esetek 20%-ában van jelen. Ezért kiemelkedően fontos a „hideg tumorok” „forró tumorokká” való átalakítására és az ICI-kkel szembeni érzékenységük fokozására irányuló kombinációs stratégiák vizsgálata.

Reichardt és munkatársai beszámoltak a NITRASARC vizsgálat eredményeiről, amely a trabectedin és nivolumabot kombináló kezelés biztonságosságát és hatékonyságát vizsgálta (1). A vizsgálat logikája olyan preklinikai adatokon alapult, amelyek arra utaltak, hogy a trabectedin a tumor mikro környezetének befolyásolásával és a tumorhoz kapcsolódó makrofágok csökkentésével fokozhatja az immunmoduláló szerek aktivitását. A trabectedin szinergista hatást mutatott a PD1-gátlással együtt preklinikai modellekben. A biztonságosság kezelhető volt, a leggyakoribb 3/4-es fokozatú mellékhatások a leukopenia, a vérszegénység, a hányinger, a hányás és a májenzimek emelkedése voltak. A megfigyelt aktivitás azonban ebben a vizsgálatban nem haladta meg az egyedül a trabectedinnel várt eredményeket (Abstract 11500).

Wilky és munkatársai bemutatták annak a 2-es fázisú vizsgálatnak az eredményeit, amely a doxorubicin zalifrelimabbal (CTLA-4-gátló) és balstilimabbal (PD1-gátló) való kombinációját vizsgálta előrehaladott STS-ben szenvedő betegeknél (2). A doxorubicinről kimutatták, hogy immunogén sejthalált (ICD) indukál, immunválaszt vált ki az elpusztult sejtek antigénjei ellen, elősegíti a tumorantigén prezentációját és a T-sejtek aktiválódását. Harminc, különböző típusú STS-ben szenvedő beteget vontak be a vizsgálatba, és négy betegnél (12%) tapasztaltak 3/4-es fokozatú, immunrendszerrel kapcsolatos mellékhatásokat (colitis, pancreatitis, diabeteses ketoacidosis, hypertrigliceridaemia, hypothyreosis). A hat hónapos progressziómentesség aránya 46,4% (95%-os CI 28–66) volt, ami nem érte el a vizsgálatban kitűzött 63%-os célt (Abstract 11501).

Martin-Broto és munkatársai a nivolumab és a doxorubicin/dacarbazin kemoterápiás séma kombinációjának hatékonysági és biztonsági adatairól számoltak be (3). Harminchat előrehaladott leiomyosarcomában szenvedő beteget vontak be a vizsgálatba, és 16 beteg volt értékelhető a hatékonyság szempontjából. A biztonságosság elfogadható volt, a betegek 15%-ánál 3/4-es fokozatú neutropeniát tapasztaltak. Kilenc betegnél sikerült objektív választ elérni, hat betegnél stabil volt a betegség, egynek pedig progressziója volt. A PFS mediánja 8,7 hónap volt (95%-os CI 7,9–9,3) (Abstract 11502). A kemoterápiás kombinációkon túlmenően az ICI-k és tirozinkináz-gátlók kombinációjának biztonságossági és hatékonysági adatairól is beszámoltak, többnyire fázis II vizsgálatok alapján. Három kombinációs vizsgálatban alkalmazták a cabozantinib

tirozinkináz-gátlót, amely jelenleg egyre nagyobb teret nyer mind a csont- (osteo-/Ewing) sarcomák, mind a lágyrész-sarcomák kezelésében.

Grilley-Olson és munkatársai bemutatták az Alliance A091902, fázis II vizsgálat eredményeit, amely a nivolumab és a cabozantinib kombinációját vizsgálta olyan előrehaladott angiosarcomában szenvedő betegeknél, akiknél korábban sikertelen volt a taxánapú kemoterápia (4). A vizsgálatban húsz beteg vett részt, és a kombináció jól tolerálható volt, a kezeléssel kapcsolatos leggyakoribb mellékhatás a magas vérnyomás volt. Az objektív válasz aránya 59% volt, tartós válaszokkal és 9,6 hónapos medián PFS-sel (Abstract 11503). A cabozantinibot nivolumabbal és ipilimumabbal kombinálták egy másik randomizált 2-es fázisú vizsgálatban. Hatvankilenc beteget randomizáltak a kombinációs karba, 36 beteg pedig cabozantinib-monoterápiát kapott. A kombinációs ágban hét objektív választ (11%), míg a monoterápiás ágban kettőt (6%) figyeltek meg. A PFS mediánja 5,3 hónap (95%-os CI 4,1–11) volt a kombináció és 3,5 hónap (95%-os CI 1,1–7,7) a monoterápia esetében ($p=0,016$). Az OS mediánja 22,6 hónap (95%-os CI 14,8–NA) volt (Abstract 11504). A temozolomiddal kombinált cabozantinib pedig úgy tűnik, hogy magasabb válaszadási arányt és betegségkontrollt mutat, mint amit korábban bármelyik szerrel önmagában detektáltak. Huszonhárom beteget vettek fel a vizsgálatba, és a leggyakoribb, a kezelés során fellépő mellékhatások közé tartozott a neutropenia, a vérszegénység és a thrombocytopenia. Figyelemre méltó, hogy öt beteg (21,7%) objektív választ ért el (Abstract 11505). Lényeges hangsúlyozni, hogy ezekbe a vizsgálatokba olyan betegeket vontak be, akiknél nem alkalmaztak biomarker-alapú szelekciós stratégiát, a vizsgálatok sok esetben egykarúak voltak, és nem történt randomizáció. Fontos megjegyezni, hogy az immunterápia jelenlegi biomarkere, a PD-L1 expresszió nem releváns az STS esetében. Bár a betegek több mint 15%-ánál $\geq 1\%$ -os PD-L1 expressziót figyeltek meg a tumorsejtekben, ez nem mutatott egyértelmű összefüggést a klinikai előnyökkel. Továbbá, a tumor mutációs terhe (TMB) általában alacsony volt minden szövettani altípusban. Ezek a klinikai vizsgálati eredmények mindenestre rávilágítanak arra, hogy a sarcomák egyes altípusai alapján optimális kombinációs stratégiákra van szükség az eredmények javítása érdekében. Szinergista hatás eléréséhez további lehetőség a szisztémás és lokális kezelések (műtét, radioterápia, thermoablatív kezelések, elektro-kemoterápia) kombinációja. Az ISG-ST5 1001 egy nemzetközi, randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat volt lokalizált, nagy kockázatú lágyrész-sarcomák esetében, amely öt szövettani típusban, egy integrált multimodális stratégia keretében összehasonlította a neoadjuváns kemoterápiát (KT) epirubicin 120 mg/m² plusz 9 g/m² ifoszfamid (EI)+szimultán frakcionált sugárkezeléssel 44-50 Gy dózisban, illetve preop. KT, majd műtétet követő 60-66 Gy dózisú sugárkezeléssel (Abstracts 11511,11506) (5). 289 betegből 146-ot

műtét előtti KRT-vel, 143-at pedig KT-műtét, majd RT-vel kezeltek. A toxicitások tekintetében nem volt különbség a két csoport között. Statisztikailag szignifikáns összefüggést találtak a RECIST-válasz és a műtét előtti KRT és a posztop. RT-karon kezelték között (PR 19% versus 10%) ($p=0,041$). A napi gyakorlat számára fontos, hogy a neoadjuváns EI-RT egyidejű adása megvalósítható és biztonságosnak bizonyult, és a részleges regressziók számának növekedését eredményezte. Így ez a kombináció javasolható a tumorrel-távolítás megkönnyítése, a határeseti tumorreszekció elvégezhetősége vagy a funkció megőrzése céljából. Az oktatási szekcióban igen érdekes előadások hangzottak el a lokális terápiák egyre növekvő, a komplex kezelési stratégiákba beépülő szerepéről. Így a TRASTS fázis 1-2 vizsgálat áttétes és lokálisan is előrehaladott lágyrészsarcomában ígéretes szinergista hatást mutatott négy ciklus trabectedin és 10x3 Gy sugárkezelés együttes adásával: 2/25 tumorregresszió, 60% ORR, mPFS 9,9 hónap, 18 hónapos 86%-os túléléssel (1). A SABR-COMET és a STEREO-SARC vizsgálatok oligometasztatikus esetekben igazolták a sztereotaktikus sugárkezelések biztonságosságát, medián 22 hónap OS-előnyt, 24,6% öt éves túlélésjavulást eredményezve, életminőség-megőrzéssel (2), illetve a másik fázis II vizsgálat a szimultán RT+atezolizumab előnyét bizonyította oligometasztatikus lágyrészsarcomában (8). Azonban ezen túlmenően Nadia a Mayo Klinika sarcoma-munkacsoportja nevében elképesztő esetek sikeres kezelését mutatta be nagy kiterjedésű multiorgan, multiplex áttéteket adó osteo-, Ewing- és orsósejtes sarcomák nagy volumenű, többszöri sugárkezelésével. Ugyanígy nagy volumenű sarcomák sugárkezelésében jelent ígéretes technikát a térbeli frakcionálás rácsbesugárzás, azaz „sztereotaktikus virtuális brachytherápia” formájában, illetve a részleges tumorbesugárzás a hypoxiás tumorszegmentum célzásával (PATHY technika).

Összefoglalva: A jól megválasztott, időben-térben megfelelően tervezett kombinált kezelések szinergista hatásáról, ígéretes korai klinikai eredményekről hallhattunk, amelyek megalapozzák a biztonságos alkalmazást, azonban jól átgondolt, biomarkereken alapuló, szövettani alcsoportokra tervezett, randomizált vizsgálatok szükségesek a klinikai rutinba történő bevezetéshez.

Irodalom

1. Peter Reichardt, Dimosthenis Andreou, Anne Flörcken, Thorben Groß, Stephan Richter, Torsten Kessler, Martin Kortüm, Christian Andreas Schmidt, Bernd Kasper, Eva Wardelmann, Atzler Benedict, Disorn Sookthai, Daniel Wilhelm Mueller, and Daniel Pink. Efficacy and safety of nivolumab and trabectedin in pretreated patients with advanced soft tissue sarcomas (STS): Results of a phase II trial of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-15, NitraSarc). *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(16_suppl):11500.
2. Breelyn A. Wilky, Alessandra Maleddu, Anne Mailhot, Chelsey Cartwright, Dexiang Gao, Cristiam Moreno Tellez, Kyle Powers, Lindsey Kemp, Nicholas Therrien, Jaymin M. Patel, Joseph Elan Grossman, Steven O'Day, and Anthony D. Elias. A single-arm, open-label phase 2 trial of doxorubicin plus zalifrelimab, a CTLA-4 inhibitor, with balstilimab, a PD-1 inhibitor, in patients with advanced/metastatic soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(16suppl):11501.
3. Javier Martin Broto, Roberto Diaz Beveridge, David Moura, Rafael Ramos, Javier Martinez-Trufero, Irene Carrasco-Garcia, Antonio Lopez-Pousa, Enrique Gonzalez Billalabeitia, Antonio Gutierrez, Josefina Cruz Jurado, Ana Sebio, Ana Herrero Heras, Claudia Maria Valverde Morales, and Nadia Hindi. ImmunoSarc2: A Spanish Sarcoma Group (GEIS) phase Ib trial of doxorubicin and dacarbazine plus nivolumab in first line treatment of advanced leiomyosarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(16_suppl):11502.
4. Juneko E. Grilley-Olson, Jacob B. Allred, Scott Schuetze, Elizabeth J. Davis, Michael J Wagner, Andrew Stewart Poklepovic, Blake Wachter, Richard F. Riedel, Meng Xu WELLIVER, Stephanie A. Berg, Suzanne George, Steven Ian Robinson, Paul B. Googe, Sandra P. D'Angelo, and Gary K. Schwartz. A multicenter phase II study of cabozantinib + nivolumab for patients (pts) with advanced angiosarcoma (AS) previously treated with a taxane (Alliance A091902). *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(16_suppl):11503.
5. Mrinal M. Gounder, Robin Lewis Jones, Rashmi Chugh, Mark Agulnik, Arun S. Singh, Brian Andrew Van Tine, Vladimir Andelkovic, Edwin Choy, Jeremy Howard Lewin, Ravin Ratan, Gary B. Gordon, Jonathan Yovell, Andres A. Gutierrez, Bernd Kasper. RINGSIDE phase 2/3 trial of AL102 for treatment of desmoid tumors (DT): Phase 2 results 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.11515
6. Gronchi A, Hindi N, Cruz J, et al. Trabectedin and RAdiotherapy in Soft Tissue Sarcoma (TRASTS): Results of a Phase I Study in Myxoid Liposarcoma from Spanish (GEIS), Italian (ISG), French (FSG) Sarcoma Groups. *EClinicalMedicine* 2019;9:35-43.
7. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): A randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2051-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32487-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32487-5).
8. le Guevelou J, Debaigt C, Saada-Bouziid E, et al. Phase II study of concomitant radiotherapy with atezolizumab in oligometastatic soft tissue sarcomas: STEREO-SARC trial protocol. *BMJ Open* 2020;10:e038391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038391>

KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Virga József

A központi idegrendszeri (KIR) daganatok kezelését illetően a 2023. évi ASCO-kongresszuson több olyan vizsgálat eredményeit mutatták be, amely érdemben befolyásolhatja a primer KIR daganatok ellátását, vagy segítheti a gliális daganatokat kezelők gyakorlati döntéseit Az INDIGO elnevezésű fázis III vizsgálatban korábban operált, reziduális vagy recidív daganattal rendelkező grade 2, IDH-mutáns astrocytoma vagy oligodendroglioma miatt betegeket vontak be. A betegek megelőző sugár- vagy kemoterápiában nem részesülhettek, a primer műtét óta egy-öt év telt el. A kettős vak vizsgálatba 1:1 arányban randomizálták a betegeket vorasidenib- (VOR) és placebo- (PBO) karba. Az ASCO-on a tervezett második interim analízis eredményeit mutatták be 168 VOR- és 163 PBO-beteg bevonását követően. A vizsgálat elsődleges végpontját képező PFS tekintetében szignifikáns különbség adódott: VOR 27,7 hó vs. PBO 11,1 hó (HR: 0,39, CI 0,27–0,56).

A másodlagos végpontként megjelenő TTNI tekintetében szintén jelentős különbség igazolódott (VOR NR vs. 17,8 hó, HR: 0,26, CI 0,15–0,43). A VOR-karon 24 hónap kezelést követően a betegek 83,4%-a nem progrediált, szemben a PBO-karon tapasztalt 27%-kal. Az eredmények tükrében a placebokaron lévő betegeket áthelyezték a VOR-karra. A G3-4 mellékhatások tekintetében a VOR-karon magasabb volt a májenzim-emelkedések aránya (9,6% vs. 0%), az összes mellékhatás aránya egyebekben nem különbözött. A UCPvax-Glio egykaros, fázis II vizsgálatba újonnan diagnosztizált, metilátlan MGMT-promóterrel rendelkező glioblastomás (umMGMT GBM) betegeket vontak be (n=31), akiknél a konkuráló kemoirradiációt követően nem indították el a TMZ-monoterápiát. A betegeket egy kétkomponensű, a GBM-ben gyakran mutálódott TERT promóterellenes CD4+ lymphocytaválaszt kiváltó vakcinával oltották rendszeresen. Az elsődleges végpontot képező immunogenitási profil alapján a vakcina jól teljesített. A másodlagos végpontként szereplő mPFS 8,9 hó volt, az mOS pedig 17,9 hó volt, amely értékek a hagyományosan az átlagosnál is rosszabb prognózisú umMGMT-promóterrel rendelkező GBM-csoport (mOS 12,7 hó) kezelését illetően bizakodásra ad okot. A vizsgálatban nem merült fel új vagy súlyos biztonságossági kérdés, általános oltási reakciókról számoltak be a vizsgálók. A UPCvax-Glio vizsgálat felveti a GBM hagyományosan immunhideg állapotának esetleges megszüntethetőségét, a jövőben TMZ hozzáadásával, valamint PDL-1-gátló hozzáadásával tervezik folytatni a vizsgálatokat. Az Ipi-Glio vizsgálat szintén az immunterápia hatékonyságát vizsgálta újonnan diagnosztizált GBM-betegeken, a konkuráló kemoirradiációt követően a betegeket TMZ- (n=40) és TMZ+ipilimumab (n=80) karra osztva. A kiegyenlített, fázis II vizsgálat elsődleges végpontját képező mOS tekintetében nem sikerült igazolni az immunterápia hozzáadásának előnyét (IPI+TMZ 18,9 hó vs. TMZ: 22 hó, HR: 1,09 CI: 0,86–1,28), terápiás előny a PFS tekintetében sem mutatkozott. A BORTEM-17 fázis IB/II egykaros vizsgálatban umMGMT-régióval rendelkező recidív GBM-es betegek esetében vizsgálták a szekvenciálisan adott bortezomib+TMZ reindukciós kezelés hatékonyságát. A jelenleg is zajló vizsgálat első interim analízisének (n=49) eredménye alapján az elsődleges végpont mOS tekintetében terápiás előny igazolható (BOR+TMZ 19,0 hó vs. TMZ 12,15 hó, kontrollként irodalmi adatot használtak). A kiújulást követő PFS 5,5 hó (1,0–23,8 hó) volt (vö.: bevacizumab PFS 4,2 hó). Ez alapján a TMZ előtt adagolt bortezomib növelheti a terápia hatékonyságát recidív GBM-ben TMZ-reindukció esetén.

További szemelvények:

- Oligodendrogliomák esetén a sugárkezelés késleltetésének kérdését illetően retrospektív vizsgálatot folytatott egy amerikai kutatócsoport. Grade 2-3 oligodendrogliomás beteg (n=229) adatait elemezve arra a nem meglepő eredményre jutottak, hogy a műtétet követően adott sugárkezelés jobb PFS-értékkel társul, szemben azzal, ha a sugárkezelést nem adják meg csak progresszió esetén (7,7 év vs. 4,6 év). Azonban a mOS-adatokat elemezve egyértelmű előnye volt a késleltetett sugárkezelésnek (13,7 év vs. 27,8 év, $p < 0,001$). A való életből származó adatok tisztítása és párosítása után is a fenti eredményekre jutottak.
- Ugyanez a kutatócsoport vizsgálta a grade 2-3 oligodendrogliomák és astrocytomák adjuváns TMZ-kezelésének hossza és a betegek túlélése közötti kapcsolatot retrospektív vizsgálatban (n=153). A PFS tekintetében – feltehetően a nem túl magas alcsoportesetszám miatt – szignifikanciaszintet el nem érő, de számszerűleg meggyőző mPFS-előny mutatkozott a hat ciklusnál hosszabb TMZ-kezelés esetén oligodendrogliomák (mPFS 93 hó vs. NR) és grade 2 astrocytomák (mPFS 79,6 hó vs. 144,6 hó) esetében. Grade 3 astrocytomás betegeknél szintén volt számszerű előny, de kevésbé szembetűnő különbséggel (mPFS 72 vs. 79 hó). A mOS-adatok hasonló tendenciát mutattak.
- Az általánosságban is rosszabb prognózisú és nehezebben kezelhető 70 év feletti GBM-betegek kezelését vizsgálta egy spanyol kutatócsoport (n=31 vs. n=110, 70 év alatti beteg ugyanabból az intézetből). Eredményeik alapján, bár nagyobb arányú a mellékhatások előfordulása az idősebb betegek között, a legjobb eredményt nyújtó konkuráló kemoirradiációt követő TMZ-monoterápia a javasolt kezelés megfelelő PS esetén. Amennyiben ez nem kivitelezhető, a konkuráló kemoirradiáció javasolt TMZ-monoterápia nélkül. Érdekeség, hogy a korcsoportban nem találtak összefüggést a műteti kiterjesztés vagy az MGMT promóter metilációs státusz és a betegek túlélése között, szemben a fiatalabb betegekkel.

Irodalom

- J Clin Oncol 2023;41(suppl 17; abstr LBA1) – INDIGO
- J Clin Oncol 2023;41(suppl 16; abstr 2005) – UCPvax-Glio
- J Clin Oncol 2023;41(suppl 17; abstr LBA2023) – Ipi-Glio
- J Clin Oncol 2023;41(suppl 16; abstr 2019) – BORTEM-17
- J Clin Oncol 2023;41(suppl 16; abstr e14036) – Oligodendroglioma késleltetett RT
- J Clin Oncol 2023;41(suppl 16; abstr e14048) – Lower-grade glioma adjuváns TMZ
- J Clin Oncol 2023;41(suppl 16; abstr e14054) – GBM idősekben

AZ UROONKOLÓGIAI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Vajdics Tímea

Az elmúlt öt évben az áttétes vesedaganatok első vonalas kezelésében a tirozinkináz-gátlókat felváltották a kombinációs

terápiák, elsőként a kettős immunterápiát törzskönyvezték a közepes és rossz prognózisú betegcsoportban, amely a hosszú távú túlélésben is kedvező eredményeket mutatott. Ezt több tirozinkináz-gátló+immunellenőrzőpont-gátló kombináció követte, amelyek azonban már rizikócsoporttól függetlenül alkalmazhatók. Ezek közül a Keynote-426 vizsgálat eredményei alapján a pembrolizumab+axitinibet engedélyezték elsőként, amelynek a hosszú távú utánkövetési adatait az idei kongresszuson ismertették. A teljes vizsgálati populációban mind a progressziómentes túlélés, mind a teljes túlélés tekintetében 60 hónap utánkövetésnél is kedvezőbbek voltak az eredmények, mint a sunitinibkezeléssel. Azonban az alcsoportelemzések azt mutatták, hogy ez a kombináció a kedvező prognózisú betegeknél a teljes túlélésben nem hozott előnyt a korábbi standard sunitinibhez képest (1).

Egy másik tirozinkináz-gátló+immunterápiával (lenvatinib+pembrolizumab) végzett vizsgálatnak is ismertették a négyéves utánkövetési eredményeit. Ez a vizsgálat azért kiemelt jelentőségű, mert ezzel a kombinációval érték el a leghosszabb progressziómentes túlélést (medián 23,2 hónap vs. 9,2 hónap) és legjobb terápiás választ (71% vs. 36%) ebben a betegcsoportban. A kedvező hosszú távú utánkövetési eredményekkel megerősítették a lenvatinib+pembrolizumab helyét az első vonalas kezelésben, bár az előző vizsgálathoz hasonlóan itt is a közepes és a rossz prognózisú betegek profitáltak leginkább ebből a terápiából (2). A másodvonalas kezelésben az eddigi gyakorlatot megváltoztató, átütő eredményekről nem számoltak be a kongresszuson.

A CONTACT-03 randomizált, prospektív, fázis III vizsgálatot ismertették, amely negatív eredménnyel zárult, az immuncheckpoint inhibitorra progrediáló betegeknél az atezolizumab hozzáadása a cabozantinibhez nem javította az eredményeket. Bár ez egy negatív vizsgálat volt a kombinációt illetően, de a cabozantinib-monoterápia hatékonyságát ebben a vizsgálatban is igazolták (3). A veserák adjuváns kezelésével kapcsolatosan számos immunterápiával végzett negatív klinikai vizsgálat jelent meg a korábbi években, jelenleg a pembrolizumab az egyetlen törzskönyvezett készítmény ebben az indikációban.

Az adjuváns nivolumab+ipilimumabbal végzett vizsgálat negatív eredménnyel zárult ugyan, de az idei kongresszuson bemutattak egy alcsoportelemzést, amelyből arra lehet következtetni, hogy bizonyos alcsoportokban (sarcomatoid komponens, grade 4, pT4, nyirokcsomó-pozitív) előnyös lehet az alkalmazása (4).

Az áttétes hólyagdagadatok kezelésében a standard első vonalas kezelés jelenleg a platinaalapú kemoterápia fenntartó immunterápiával kombinálva. Az FGFR-gátló erdafitinibet az FDA már 2019-ben törzskönyvezték a platinaalapú kezelésre progrediáló FGFR-alterációt mutató betegeknél. Az idei ASCO-n a THOR fázis III vizsgálat eredményeit ismertették, amelyben immunellenőrzőpont-gátlóra progrediáló, FGFR-alterációval rendelkező betegeknél vizsgálták a

hatékonyságát a kemoterápiával szemben. Az erdafitinibbel szignifikánsan jobb terápiás választ értek el és négy hónappal meghosszabbította a teljes túlélést a kemoterápiához képest (5). A cisplatinkezelésre alkalmatlan betegeknél első vonalban immunterápiával (cetrelimab) kombinációban alkalmazva is biztató eredményeket közöltek egy fázis II vizsgálatból (6). Ebben a betegcsoportban további jelentős változást hoz a közeljövőben az enfortumab vedotin+pembrolizumab kombináció bevezetése. A klinikai vizsgálatban magas betegségkontrollt és hosszú terápiás választ értek el a cisplatinkezelésre alkalmatlan betegeknél, az eredmények alapján az FDA 2023 áprilisában már gyorsított eljárásban engedélyezte ezt a kombinációt (7). A nem metasztatikus izominvazív hólyagrák kezelésével kapcsolatosan a perioperatív terápiát illetően két cisplatin alapú kombináció szerepel az ajánlásokban (gemcitabin+cisplatin, illetve ddMVAC), ezek közül a mindennapi gyakorlatban az előbbi terjedt el.

Az idei kongresszuson ismertették a VESPER fázis III vizsgálatnak az ötéves utánkövetési adatait, amelyben a két protokollt hasonlították össze. A vizsgálat alapján a ddMVAC-kezelésben részesült betegek kedvezőbb betegségmentes túlélést és teljes túlélést mutattak, mint akik gemcitabin+cisplatin terápiát kaptak. A ddMVAC alkalmazása esetében azonban fontos figyelembe venni, hogy a kombináció nehezebben tolerálható, több mellékhatással kell számolnunk. Mindezek alapján továbbra is kérdéses, hogy a mindennapi gyakorlatban a jövőben felváltja-e a jelenleg széles körben alkalmazott gemcitabin+cisplatin kombinációt (8).

Irodalom

1. Brian I. Rini, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426, Abstract# LBA501
2. Robert J. Motzer, et al. Final prespecified overall survival (OS) analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab (L+P) vs sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract# 4502
3. Toni K. Choueiri, et al. Efficacy and safety of atezolizumab plus cabozantinib vs cabozantinib alone after progression with prior immune checkpoint inhibitor (ICI) treatment in metastatic renal cell carcinoma (RCC): Primary PFS analysis from the phase 3, randomized, open-label CONTACT-03 study. Abstract# LBA4500
4. Robert J. Motzer, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab vs placebo for patients with localized renal cell carcinoma at high risk of relapse after nephrectomy: Subgroup analyses from the phase 3 CheckMate 914 (part A) trial. Abstract# 4506
5. Johann Loriot, et al. Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt). Abstract# LBA4619
6. Arlene O. Siefker-Radtke, et al. Erdafitinib (ERDA) vs ERDA plus cetrelimab (ERDA+CET) for patients (pts) with metastatic urothelial carcinoma (mUC) and fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRa): Final results from the phase 2 Norse study. Abstract# 4504
7. Shilpa Gupta, et al. Study EV-103 dose escalation/cohort A: Long-term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first-line (1L) cisplatin-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) with nearly 4 years of follow-up. Abstract# 4505

8. *Christian Pfister, et al.* Multicenter randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Overall survival (OS) data at 5 years in the GETUG/AFU V05 VESPER trial. Abstract# LBA 4507

A TUMORBIOLÓGIA ÚJDONSÁGAI

Tímár József

Cachexia: Az előrehaladott daganatos betegség kezelése két lábon áll, a daganatot közvetlenül pusztító terápián (kemoterápia, radioterápia, célzott terápia vagy immunterápia) és a gazdaszervezet védekezését segítő, úgynevezett szupportív terápián. A progrediáló rosszindulatú daganat alapvető jellegzetessége a gazdaszervezet szöveteinek teljes átprogramozása, ami a daganatos cachexia formájában valósul meg. Az elmúlt évtizedekben a cachexia pontos molekuláris mechanizmusa tisztázódott. Ennek kulcselemei a daganat által termelt citokinek (IL-6, IL-11, IL-17, TNF- α), amelyek a zsírszövet, az izomszövet és az agy sejtjeinek funkcionális átprogramozását indítják el. A Covid-19-fertőzés esetében gyakran volt megfigyelhető a „citokine strom”, ami nagyfokú hasonlóságot mutat a cachexiát kiváltó folyamathoz és kialakult a laboratóriumi diagnosztikája. Az interleukinok által használt jelpálya(ák) használják a PI3K-út vonalat, de gyakrabban a STAT3-út vonalat, ami új célzott terápia célpontjává vált. Ugyanakkor az autoimmun betegségekben standard terápia a TNF- α /TNF- α R vagy IL-6/IL-6R elleni különféle terápiák, amelyek használata a cachexiás betegben szintén indokolt volna. Furcsa, hogy ilyen klinikai vizsgálatok jelenleg nem zajlanak, csak a JAK/STAT inhibitorokkal az izomsorvadás megakadályozására, aminek jó laboratóriumi markere a myostatinmérés. A cachexia részjelensége az anorexia is, amely a daganat által termelt GDF15 miatt alakul ki, amely a GFRAL-receptoron keresztül vezet étvágytalansághoz. Ennek megismerése számos klinikai vizsgálathoz vezetett, amelyekben különféle daganatokban az anti-GDF15 vagy Gerhelin-receptor-agonistát tesztelnek és a laboratóriumi diagnosztikája a GDF15-meghatározás. A cachexia elleni küzdelem része kell, hogy legyen az ómega-3 zsírsavak terápiás adagolása az esszenciális aminosavak és az arginin mellett. Ugyanakkor a sikeres cachexia elleni küzdelemből nem lenne szabad kihagyni az anaemia és a thrombosis ellenit sem, mert csak ezzel lehet(ne) optimalizálni a gazdaszervezet daganatellenes aktivitását (1).

Dabrafenib+trametinib tumoragnosztikus indikációja: BRAF-mutáció a RAS után az egyik leggyakoribb onkogén mutáció a rosszindulatú daganatokban, amely a leggyakoribb a melanómában (~50%), ezt követi a pajzsmirigy (rák) (~30%), de 10%-os gyakoriság nagyon sokféle daganatban tetten érhető, mint például az NSLC vagy a vastagbélrák. A

BRAF mutációs profilját három osztályba sorolják, amelyek közül a V600E az I. osztály. A BRAF-inhibitorok felfedezése és klinikai tesztelésük vegyes eredményre vezetett, mert önmagukban nem voltak különösebben hatékonyak, míg ki nem derült a RAF-C által mediált visszacsatolás, amely révén BRAF-gátlás mellett is aktívan tartotta a jelpályát, ezért BRAFi-t MEK-inhibitorral kellett kombinálni. Ez a kombináció BRAFV600E (és K) -mutáns melanómában lett először törzskönyvezve (a Combi trial adatai alapján), majd ezt követte a tüdő adenocarcinómája, már csak V600E-mutáció esetén (BRF113928 alapján), majd az anaplasztikus pajzsmirigy- és az epeúti rákok. Több úgynevezett basket trial adatai alapján (ROAR, NCI-MATCH, Study X2101) végül a dabrafenib+trametinib kombináció úgynevezett tumoragnosztikus indikációt kapott a BRAFV600E-mutációval rendelkező daganatokra, amelyből sajnálatosan hiányzik a vastagbélrák, ahol nem hatásos. Megjegyzendő még egyszer, hogy az indikáció nem valamennyiféle mutációtípusra vonatkozik, csak a V600E-re (amely úgy különbözik a leggyakoribb) (2).

Örökletes tüdőrák: Az örökletes daganatok 5-10%-os gyakoriságúak, azonban napjainkban csak néhány nagyobb gyakoriságú daganatféleség esetében vizsgált rutinszerűen (emlőrák, ovariumrák, hasnyálmirigy- és prosztatarák, vastagbélrák). Az örökletesség szerepe a tüdőrák kialakulásában régóta vizsgált kérdés, de csak mostanra állt össze az a szükséges bizonyíték, ami alapján javaslatot lehet tenni ennek rendszeres szűrésére. A rákszindrómák közül a Li-Fraumeni-szindróma (örökletes p53-mutáció) esetén kell számolni tüdőrák kialakulásával, ami a tüdőrákok ~1%-a lehet. Az ismert driver onkogén mutációk közül az EGFR T790M örökletes hibája a tüdőrákok mintegy 1%-ában fordul elő, de csak az adenocarcinoma-csoportban. Megjegyzendő, hogy a laphámrákban nem ismeretes jelenleg ilyen örökletes génhiba. Az adenocarcinoma-csoportban mintegy 10% körüli gyakorisággal lehet számolni valamely homológ rekombinációs gén örökletes hibájával: BRCA 1/2, CHEK2, ATM, PALB2.

Az ilyen típusú örökletes génhibák előfordulhatnak kissejtes tüdőrákban is, azonban itt a BRCA2 és CHECK1 mellett a RAD51D és a MUTYH szerepelnek. Miután hazánkban is gyakran kerül úgynevezett targetszekvenálásra fókuszpanellekkel tüdőrákban, amelyek közül a nagyobbak tartalmaznak HR-géneket, és amennyiben a daganatban a variáns allélfrekvencia meghaladja az 50%-ot, fel kell vetni a csírasejtes génhiba lehetőségét és meg kell ismételni a vizsgálatot perifériás vérből (3).

MRNS-vakcina rosszindulatú daganat ellen: A Covid-19-járvány leküzdésének kulcsává vált a hatékony vakcina kifejlesztése, ami az első mRNS-vakcinák gyors törzskönyvezéséhez vezetett. Már ekkor felmerült, hogy az ilyen típusú vakcinák felhasználásának lehetséges területe a daganatos betegségek lehetnek. Mindkét nagy fejlesztő elindította a kutatásokat, amelyek első klinikai eredményei 2023-ban kerültek

nyilvánosságra. Magas rizikójú melanómás betegek esetében úgynevezett személyre szabott mRNS-vakcinát készítettek, amit a daganat RNS-szekvenálásával 34 potenciális neoantigén ellen készítettek. A Keynote-942 fázis II vizsgálatban a vakcinálást pembrolizumabkezeléssel kombinálták. A pembrolizumabhoz képest a vakcinás kombináció a DMSF rizikójának 65%-os csökkenését eredményezte, ami független volt a PDL1-expressziótól és a TMB-től (4). Megjegyzendő, hogy ezzel párhuzamosan ismertették egy másik mRNS-vakcina (autogene cevumeran) fázis I vizsgálatának eredményeit, amit metasztatikus pancreasrákos betegeken végeztek. Az mRNS-vakcinát itt is személyre szabottan 20 daganatantigén ellen készítették és atezolizumabbal és a FOLFIRINOX-protokollal kombinálták. A nagyon alacsony betegszámmal végzett vizsgálatban a betegek két csoportra oszlottak a válaszadás alapján: reszponder/nonreszponder, ez utóbbiak túlélése igen kedvező volt és bennük hatékony immunválasz generálódott (5).

Irodalom

1. Kadakia KC, Hamilton-Reeves JM, Baracos VE. Current Therapeutic targets in cancer cachexia. 2023 ASCO Educational Book 389942
2. Gouda MA, Subbiah V. Expanding the benefit: dabrafenib/trametinib as a tissue-agnostic therapy for BRAFV66E-positive adult and pediatric solid tumors. 2023 ASCO Educational Book 404770
3. Hathaway F, Martins R, Sorscher S, Bzura A, Dudbridge F, Fennell DA. Family matters: germline testing in thoracic cancer. 2023 ASCO Educational Book 389956
4. Khattak A. Distant metastasis-free survival results from the randomized phase-2 mRNA-4157-P201/Keynote-942 trial. 2023 ASCO, LBA9503
5. Rojas LA, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. Nature 2023;618:144-150.

A PRECÍZIÓS MEDICINA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI – 2023

Peták István

A 2023-as „Best of ASCO” szervezői a „Developmental Therapeutics – IO”, molecular „tumor biology” témakörben egy olyan csokrot válogattak össze az idei ASCO absztraktjaiból, ami egy átfogó képet ad a legfontosabb trendekről: 1. tumortípus-agnosztikus prediktív molekuláris diagnosztikai markerek real-world evidence adatokon történő validálása; 2. célzott terápiák tumortípus-agnosztikus hatékonyságát vizsgáló „basket” vizsgálatok; 3. az immunterápiák mellékhatásai és azok kezelése a mikrobiom alapú terápiákkal; 4. már ismert célpontokra egyre újabb generációs, egyre szelektívebb célzott „driver”-gátlók fejlesztése; 5. a daganatok minél korábbi diagnosztikája a keringésben megjelenő daganateredetű molekuláris markerek alapján. A precíziós onkológia hipotézise az, hogy lehetséges a

daganatokat a biológiai folyamatok molekuláris szintű megértése alapján kezelni. A molekuláris diagnosztika technológiai forradalma előtt a daganatok molekuláris szintű heterogenitása láthatatlan volt számunkra, ezért csak az empirikus statisztikai megfigyelésekre támaszkodhattunk. Az új generációs szekvenálás azonban felfedi előttünk a beteg daganatának az egyedi molekuláris jellegzetességeit. Most a problémát az jelenti, hogy egyre inkább látjuk, hogy a célzott vagy célzott immunterápia hatékonyságát egyszerre több biológiai paraméter is befolyásolja, ezért ezek prediktív értékének statisztikai bizonyítása egyenként sokszor nagy elemszámú vizsgálatokat igényel a vizsgált biomarker mellett lévő „co-occurring” molekuláris biológiai változók heterogenitása miatt.

Az egyik ilyen vitatott biomarker a TMB (tumor mutation burden) prediktív értéke immuncheckpoint inhibitorok személyre szabott, precíziós onkológiai alkalmazásában. Teljesen logikus feltételeznünk, hogy a neoantigének mennyisége pozitív összefüggést mutat az immunterápiák hatékonyságával. A pembrolizumab tumortípus-agnosztikus FDA törzskönyvi indikációval rendelkezik magas TMB-vel rendelkező daganatok kezelésére.

Ennek ellenére vitatott volt az, hogy ez az összefüggés bizonyítható-e minden daganattípusra. A különböző daganattípusok különböző gyakorisággal tartalmaznak más olyan biológiai változót (PDL-1, STK11, növekedésfaktor-receptor-aktiváció), ami megnehezíti a TMB prediktív értékének statisztikai validálását klinikai vizsgálatokban. Az elmúlt években rengeteg erőfeszítés történt az egészségügyi adatok digitalizációjára és egyre strukturáltabb adatbázisok létrehozására annak érdekében, hogy real-world evidence (RWE) is felhasználható lehessen a precíziós onkológiai összefüggések vizsgálatában. Az ilyen típusú adatokat az FDA is egyre inkább elfogadja, sőt fontosnak tartja. Ennek a munkának az eredményei mostanra értek be. Erre tökéletes példa az a vizsgálat, ami a TMB prediktív értékét vizsgálta RWE adatokon (1). A Flatiron felhőalapú elektronikus orvosi CRM-rendszerét egyszerre több egészségügyi intézmény használja egyszerre. Az itt tárolt 3,4 millió betegből választottak ki 8000 olyan beteget, aki monoterápiában kapott checkpointinhibitor és rendelkezett Foundation Medicine vizsgálattal kimutatott TMB-értékkel.

A real-world overall survival, rwOS-adatok erős statisztikai összefüggést mutattak a TMB 10/mb feletti értékkel. A vártak megfelelően ez az összefüggés még erősebb volt magasabb, 20/mb értékeknél. Az összefüggés igaznak bizonyult a vastagbél-daganatok kivételével, minden statisztikailag megfelelő számban reprezentált daganattípusra (például nem kissejtes tüdőrák, emlő-daganatok, pancreas-daganatok, gyomordaganatok). Tehát nyugodtan kijelenthetjük, ez a biológiai mechanizmus alapján feltételezett összefüggés statisztikai módszerekkel is bizonyított.

Kérdés, hogyan értelmezzük azt, hogy az összefüggés nem volt igaz a vastagbél-daganatokban. Valószínűleg ott

is igaz, hogy a magasabb TMB-érték fokozza a lehetőségét egy immuncheckpoint-inhibitor hatásosságának – hiszen az MSI-pozitív vastagbél-daganatok, ahol extrém sok génhiba van, jól reagálnak –, de a hatékonyságot más biológiai faktorok is módosítják. Ilyen lehet például a mikrobiom összetétele.

Összefoglalva a „take home message” az lehet, hogy a TMB egy hasznos információ, de egy adott beteg terápiájának megtervezésekor kombinálni kell más biológiai paraméterekkel (genomikai és mikrobiom) a megfelelő terápiás stratégia kialakításához. A molekuláris diagnosztikai technológiák forradalma, az NGS, a mikrobiomkutatást is forradalmasította, hiszen korábban csak a baktériumok 10-20%-át tudtuk azonosítani hagyományos tenyésztéssel. Most teljes profilvizsgálatot tudunk végezni, alfajpontossággal és ezáltal az egyes emberek, betegek mikrobiomja közötti egyedi különbségeket is azonosítani tudjuk. Ez egy új szintre emeli a személyre szabott orvoslást és a precíziós onkológiát is.

Az immunterápiák egyedi hatásossága, mellékhatása és a beteg mikrobiomja közötti kapcsolatot a legközvetlenebb módon azok a megfigyelések bizonyítják, ahol széklettranszplantáció segítségével lehetett az immunterápia hatásosságát fokozni, illetve a mellékhatásokat csökkenteni. Erre példa a 2023-as ASCO-n bemutatott tanulmány, amiben bizonyították a széklettranszplantáció által az immunterápiák okozta vastagbélgyulladás up-front kezelésére (2). A tanulmány pontosan bemutatja, hogy mely baktériumtörzsek szintjének a változása jelzi a széklettranszplantáció sikerességét. Azt látjuk, hogy az immunszuppresszióval szemben ez a kezelés nem csökkenti a daganatellenes kezelés hatékonyságát. A széklettranszplantáció gyakorlati alkalmazását elősegíti, hogy ma már rendelkezünk standardizált, előre elkészített, EMEA-engedélyezett készítménnyel, valamint az Amerikai Egyesült Államokban FDA által engedélyezett orális készítmény is elérhető.

Az immunterápiák forradalmi előretörése során voltak olyan vélemények, hogy driver gének ellen fejlesztett célzott gyógyszerek fejlesztése lassulni fog. Egyelőre erre a várakozásra rácafolnak az ASCO-n bemutatott tanulmányok. Erre példa, hogy nagy figyelem kísérte a trastuzumab deruxtecan (DESTINY-PanTumor02) pan-cancer basket klinikai vizsgálatát, amiben több típusú HER2 2+ és 3+ pozitív szolid daganatos esetet vontak be (3). Az eredmények nagyon biztatók, átlagosan a 3+ pozitív betegek 61,3%, míg a 2+ pozitív betegek 27,2+ objektív válaszadási rátát mutattak erre a kezelésre. Ez a hatékonyság igaz volt a szövettani típusok széles skálájára, például méhnyakrákra, hólyagrákra, ováriumdaganatok esetében. Tehát az a trend, hogy a precíziós onkológiai kezeléseknél a molekuláris hatásmechanizmus alapján lehet a kezelés hatását előre jelezni daganattípustól függetlenül, egyre inkább megerősítésre kerül. A 61,3% OR nagyon

impesszív, azonban a közel 40% rezisztencia jelzi, hogy a daganatok egy részében – az egyes daganattípusban különböző gyakoriságban – olyan molekuláris változók vannak jelen, amelyek megváltoztatják a terápiás választ.

A precíziós onkológia hajnalán a célzott gyógyszerfejlesztések a többszörös támadáspontú, multikinázgátlókat preferálták. Ma már látszik, hogy sikeresebb a megfelelő molekuláris diagnosztikai vizsgálat alapján kiválasztott betegcsoportnál alkalmazott szuperszelektív, lehetőleg mutációspecifikus terápia. A gyógyszerkutatók ma már MI-vel megtámogatva tökéletesebb hatóanyagokat fejlesztenek ki, amelyek a korábbi ismert célpontokra hatnak sokkal jobban. Erre a trendre példa az idei ASCO-n bemutatott új BRAF-gátló szer, a FORE8394 (4). Ez az új hatóanyag specifikus a mutáns BRAF-molekulákra, a vad típusú BRAF-ot nem gátolja, viszont nemcsak a CLASS-1-mutációkat (X600E), hanem a ritkább mutációtípusokat is, a RAF-dimereket és CRAF/BRAF heterodimereket is, és nem okoz paradox MAPK-aktivációt, ezért nem kell MEK-gátlóval kombinálni. A bemutatott fázis I/II vizsgálat kiváló hatékonyságot mutatott sokkal kevesebb mellékhatás mellett, mint a most gold standard dabrafenib/trametinib kombináció.

Ezeknek az új célzott gyógyszereknek a sikerei bizonyítják, hogy a daganatok gyógyszer-rezisztenciája véges számú mechanizmust vesz igénybe, ezért az első generációs gátlószerekkel kapcsolatban tapasztalt gyors rezisztencia nem jelenti azt, hogy előbb-utóbb a célzott gyógyszerekkel is elérhető tartós hatás az immunterápiákhoz hasonlóan.

A gyógyszer-rezisztencia leküzdésének másik lehetséges stratégiája a korai diagnosztika.

Minél kisebb a daganat, annál kisebb az intratumorális heterogenitás. Ezért is nagyon izgalmasok azok a fejlesztések, amelyek a daganatok korai diagnosztikáját teszik lehetővé vérből.

Az egyik leghíresebb ilyen technológia a Grail, daganateredetű keringő DNS-specifikus metilációs mintázatának vizsgálatán alapszik. Az idei ASCO-on az American Cancer Society (ACS) tumorbankjában végzett kutatást mutatták be. Önkéntes donorok mélyhűtött szérummintáit vizsgálták a Grail tesztjével. Az eredmények interpretációjánál figyelembe kell venni, hogy a minták tárolása csökkentette a teszt érzékenységét, de így is érdekes eredmények születtek (5). Összességében a betegek 15%-ában volt kimutatható daganateredetű DNS a klinikai detektálhatóság előtt egy évvel. Ha az elemzést leszűkítjük azokra a betegekre, akik végül bele is haltak a betegségbe, akkor viszont a betegek már több mint 50%-ában előre lehetett volna jelezni a daganatot. A szerzők megjegyzik, hogy az, hogy a jobb prognózisú daganatok esetében nem okoz a teszt felesleges szorongást, viszont a magas kockázatú daganatok esetében lehetőség kínálkozik a korai stádiumban történő kezelésre, különösen előnyös tulajdonsága a vizsgálatnak.

Összességében a 2023-as ASCO is sok újdonságot hozott a precíziós onkológiában, egyre több pontos molekuláris diagnosztikai vizsgálat és hatékony célzott kezelés áll rendelkezésünkre a molekuláris mechanizmus alapú személyre szabott onkológiai ellátás számára.

Irodalom

1. David R. Gandara, Neeraj Agarwal, Shilpa Gupta, Samuel J Klempner, Miles Cameron Andrews, Amit Mahipal, Vivek Subbiah, Ramez Nassef Eskander, David Paul Carbone, Jeremy Snider, Lilia Bouzit, Cheryl D. Cho-Phan, Megan Price, Gerald Li, Julia C. F. Quintanilha, Richard S.P. Huang, Jeffrey S. Ross, David Fabrizio, Geoffrey R. Oxnard, and Ryon Graf. Tumor mutational burden (TMB) measurement from an FDA-approved assay and real-world overall survival (rwOS) on single-agent immune checkpoint inhibitors (ICI) in over 8,000 patients across 24 cancer types. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(16_suppl):2503.
2. Yinghong Wang. First-line treatment of fecal microbiota transplantation for immune-mediated colitis. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl 16):abstr 2510.
3. Funda Meric-Bernstam, Vicky Makker, Ana Oaknin, Do-Youn Oh, Susana N. Banerjee, Antonio Gonzalez Martin, Kyung Hae Jung, Iwona A. Lugowska, Luis Manso, Aránzazu Manzano, Bohuslav Melichar, Salvatore Siena, Daniil Stroyakovskiy, Chiedozie Anoka, Yan Ma, Soham D. Puvvada, and Jung-Yun Lee. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02 (DP-02) interim results. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(17_suppl):LBA3000.
4. Macarena Ines De La Fuente, Jordi Rodon Ahnert, Rona Yaeger, Frank Yung-Chin Tsai, Filip Janku, Nicholas A. Butowski, Carl E. Allen, Natraj Reddy Ammakkanavar, Jennie Webster Taylor, Glenn Michelson, Irina Kline, Michael Paz, Alexia Tussay-Lindenberg, Kongming Wong, Stacie Peacock Shepherd, Ping Jiang, and Eric Jeffrey Sherman. Safety and efficacy of the novel BRAF inhibitor FORE8394 in patients with advanced solid and CNS tumors: Results from a phase 1/2a study. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(16_suppl):3006.
5. Alpa Patel, Christina A. Clarke Dur, Gregory Alexander, Emily L Deubler, Eric T. Fung, Roger Jiang, Cari Lichtman, Lauren R. Teras, Oliver Venn, Nan Zhang, Earl A. Hubbell, and Charles Swanton. Methylated DNA biomarkers and incident cancer in the American Cancer Society (ACS) Cancer Prevention Study-3 (CPS-3) cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(16_suppl):3004.

A VASTAGBÉLDAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Lakatos Gábor

Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) 2023-as kongresszusán vastagbél- és végbélrák vonatkozásában egyaránt kiemelt figyelmet kapott a műtét előtti kezelés szerepe. A korábbi években fontos adatokat közöltek a helyileg előrehaladott vastagbél- és végbéldaganat neoadjuváns kezeléséről. Aktuálisan a NeoCol vizsgálat eredményeit

ismertették (1). Helyileg előrehaladott stádiumú (T4 vagy T3, ≥ 5 mm-t meghaladó invázióval, N0-2, és M0) stádiumú coloncancer betegek esetén vetették össze a primeren elvégzett műtét eredményességét a preoperatív kemoterápiával (három ciklus CAPOX/4 ciklus FOLFOX). A vizsgálati karon kevesebb volt az alkalmazott kemoterápiás ciklusok száma (3 [IQR 1-7] vs. 4 [0-8]) és kedvező eredményeket láttak a sebészi komplikációk mellett a tumor downstaging tekintetében is. A vizsgálat elsődleges végpontjában (betegségmentes túlélés két évnél, DFS, $p=0,95$, logrank) és a teljes túlélésben (OS) ugyanakkor nem láttak különbséget a karok között ($p=0,95$, logrank). Több hosszú távú eredmény és a mikroszatellita instabil betegcsoport részletes értékelése szükséges a kezelési stratégia helyének pontos azonosításához.

A teljes neoadjuváns kezelés (TNT) alkalmazása egyre inkább előtérbe kerül a lokálisan előrehaladott végbéldaganatok kezelésében. A PRODIGE 23 vizsgálatban hat ciklus mFOLFIRINOX kemoterápiát, majd standard radio-kemoterápiát alkalmaztak a kísérleti karon, amit műtét nélküli (teljes mesorectalis excisio) követett (2). A hosszú távú utánkövetés során (medián utánkövetési idő 82,2 hónap) a teljes neoadjuváns kezelés előnyösnek bizonyult a vizsgálat meghatározó jelentőségű végpontjaiban; DFS, OS, áttétmentes túlélés, daganatspecifikus túlélés. Az OPRA vizsgálat rávilágított arra is, hogy a TNT alkalmas lehet szervmegtartás elérésére is. A radio-kemoterápiát követő konzolidációs kemoterápiát alkalmazó karon a betegek több mint felénél (54%) öt év elteltével sem vált szükségessé a műtét elvégzése (3).

A PROSPECT vizsgálatban FOLFOX kemoterápiát követően a terápiás válasz függvényében szelektíven alkalmaztak radio-kemoterápiát helyileg előrehaladott stádiumú végbélrák esetén (4). A kísérleti kar eredményei noninferiornak bizonyultak a standard radio-kemoterápiához viszonyítva. Az eredmények tükrében nagy kihívást jelent annak meghatározása, hogy pontosan milyen feltételek teljesülése esetén kerülhet sor a sugárkezelés mellőzésére rectumrák esetén.

Áttétes colorectalis carcinoma (CRC) kezelésében a jelen gyakorlatot alapvetően módosító eredményt nem közöltek, a meglévő célzott kezelésekkal kapcsolatban ugyanakkor lényeges, a meglévő tudásunkat bővítő ismeretek hangzottak el. HER-2-pozitív betegség esetén a trastuzumab-deruxtecan alkalmazása kedvező eredményességet mutatott jelentősen előkezelt betegcsoportban (5). Fontos eredmény, hogy nem csupán RAS vad típusú, hanem RAS-mutáns betegségben is jelentős terápiás válaszarány volt elérhető. Ma már az első vonalú terápia megkezdését megelőzően javasolható a HER-2 meghatározása metasztatikus CRC esetén.

A tumor heterogenitása meghatározó jelentőségű a célzott kezelések szempontjából.

Megelőző vizsgálati eredmények arra utaltak, hogy a jelenséget tükröző molekuláris eltérések pontosabban meghatározhatók plazmából, mint szövetmintából. A FIRE-4 és a PARADIGM vizsgálatok betegeinél a vizsgálat során gyűjtött vérmintákból meghatározták a RAS-mutáns klónok előfordulását a szöveti vizsgálat alapján RAS vad típusú betegség esetén. A szövetminta negatív eredménye ellenére 13%-ban és 7%-ban volt igazolható RAS-mutáció az egyes vizsgálatokban, ami összefüggött a prognózissal és befolyásolta az alkalmazott kezelések eredményességét is. A gyakorlat számára fontos lehet annak a küszöbértéknek a meghatározása, ami valóban megbízhatóan jelezheti a rezisztenciát az adott kezelésre (6, 7).

A KRAS-mutáció klasszikusan a nem vagy nehezen célozható onkogén eltérések közé tartozik. Az elmúlt időszakban ugyanakkor biztató eredményeket láttak a KRAS G12C-mutációt gátló készítményekkel. Vastagbélrák esetén ma úgy gondoljuk, hogy a KRAS G12C-gátlók önmagukban nem, de EGFR-gátlóval kombinációban hatásosak lehetnek. Ezt a megfigyelést erősítő vizsgálati eredményt mutattak be a kongresszuson; kedvező terápiás válaszarányt és betegségkontroll-arányt láttak sotorasib, panitumumab és FOLFIRI együttes alkalmazásával (8).

Irodalom

1. Jensen LH, et al. Phase III randomized clinical trial comparing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and standard treatment in patients with locally advanced colon cancer: The NeoCol trial. J Clin Oncol 2023;41(suppl 17):abstr LBA3503.
2. Conroy T, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. J Clin Oncol 2023;41(suppl 17):abstr LBA3504.
3. Verheij FS, et al. Sustained organ preservation in rectal cancer patients treated with total neoadjuvant therapy: Long-term results of the OPRA trial. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16):abstr 3520.
4. Schrag D, et al. PROSPECT: A randomized phase III trial of neoadjuvant chemoradiation versus neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with selective use of chemoradiation, followed by total mesorectal excision (TME) for treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) (Alliance N1048). J Clin Oncol 2023;41(suppl 17):abstr LBA2.
5. Kanwal Pratap Singh Raghav, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16):abstr 3501.
6. Stintzing S, et al. Phase III FIRE-4 study (AIO KRK-0114): Influence of baseline liquid biopsy results in first-line treatment efficacy of FOLFIRI/cetuximab in patients with tissue RAS-WT mCRC. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16):abstr 3507.
7. Yamazaki K, et al. Efficacy of panitumumab in patients with left-sided disease, MSS/MSI-L, and RAS/BRAF WT: A biomarker study of the phase III PARADIGM trial. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16):abstr 3508.
8. Hong DS, et al. Sotorasib (Soto) plus panitumumab (Pmab) and FOLFIRI for previously treated KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): CodeBreak 101 phase 1b safety and efficacy. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16):abstr 3513.

A GASTROINTESTINALIS DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI. NYELŐCSŐ-, GYOMOR-, GEJ-TUMOROK

András Csilla

Korai gyomor/GEJ tumoroknál a fő kérdés az immunterápia időbeli elhelyezése (adjuváns vagy perioperatív). Az előadásomban áttekintettem az adjuváns és perioperatív kezelésekkkel kapcsolatos új vizsgálati eredményeket. A harmadik témakörben az előrehaladott, áttétes betegek ellátásával foglalkoztam, újabb hatékony immunterápiás kezelési lehetőséget mutattam be. A HER2-negatív csoportban két új ígéretes targetról és célzott terápiáról számoltam be.

1. Nyelőcső-, gyomor-, GEJ-tumorok adjuváns kezelése: A korai gyomor/GEJ adenocarcinoma esetében Európában inkább a perioperatív kemoterápiát preferáljuk (FLOT), Ázsiában adjuváns kemoterápiát adnak: S1 (ACTS-GC trial), Ca-pox (Classic trial), nyirokcsomó-pozitív esetekben S1+ docetaxel- vagy SOX-kezelés is hatékony. D2 lymphadenectomy esetén ritka a lokális kiújulás, a távoli áttétek megjelenése határozza meg a rossz prognózist, emiatt a klinikai kutatások a szisztémás adjuváns kezeléseket irányában zajlanak.

Nyelőcső/GEJ plano/adenocarcinománál rutinszerűen alkalmazzuk radio-kemoterápia és műtét után az adjuváns nivolumabot (Checkmate 577). A „Highlights of the day” előadás keretében kiemelték, hogy abban az alcsoportban, ahol 10 hét után indították el a kezelést, kedvezőbbek lettek a túlélési eredmények.

Gyomortumorokban mit tesz hozzá az immunterápia az adjuváns kemoterápiához? Az Attraction 5 vizsgálatban (ázsiai vizsgálat) III. stádiumú GC/GEJ betegek részesültek nivolumab+kemo (S1 vagy capox), illetve kemokezelésben a kontrollkaron. Úgy az RFS, mint az OS vonatkozásában negatív vizsgálat. A stratifikáció PDL1 TPS alapján történt, a TPS 1% feletti alcsoportban eredményesnek bizonyult a kombináció. A vizsgálat számtalan kérdést vet fel. TPS helyett CPS lenne inkább javasolható, az immunterápia lehet hatékonyabb korábban időzítve a neoadjuváns/perioperatív settingben? Egy másik kérdés, hogy az ázsiai populációban végzett vizsgálatok eredményei extrapolálhatók-e a nyugati világ betegeire? (Abstract 4000, Highlights of the day előadás.)

2. Gyomor-, GEJ-adenocarcinoma neoadjuváns/perioperatív kezelése: A 2023-as ASCO-n egy kínai perioperatív fázis II vizsgálat eredményeit mutatták be. cT3+T4 N+ adenocarcinoma esetében toripalimab+SOX/XELOX kombinációt, a kontrollkaron csak kemoterápiát kaptak a betegek. Az elsődleges végpont a TRG 0/1 aránya (teljes vagy majdnem

teljes patológiai remisszió). A TRG 0: 22% vs. 7%, P 0,03, TRG0-1: 44% vs. 20%, P 0,01 szignifikáns eredmények. A kínai vizsgálat eredményei egybecsengenek a tavaly ismertetett Dante vizsgálat eredményeivel, amelyben FLOT+atezolizumab volt a két vizsgálati kar. A Dante vizsgálat PDL1 CPS elemzéséből is kiderült, hogy a 10 feletti CPS-esetekben jobbak az eredmények, a legkiemelkedőbb az MSI-High csoportban. Felmerül a kérdés, hogy MSI-High tumorokat hogyan kell kezelni? Elégséges az immunterápia? Szükséges hozzáadni kemoterápiát? Van-e szükség műtetre, hiszen a betegek 63%-a esetében patológiai CR-t sikerült elérni. Meg kell várni a kínai vizsgálat MSI-, CPS-elemzéseit, az OS- és PFS-adatokat, a fázis III vizsgálat eredményeit (Abstract 4001).

3. *Gyomor-, GEJ-adenocarcinoma, előrehaladott/metasztatikus tumorok terápiája, immunterápia.* A mindennapi gyakorlatunkban rutinszerűen alkalmazzuk a nivolumab+XELOX/FOLFOX kezelést a CPS 5 feletti, HER2-negatív tumoroknál, a CM 649 study eredményei alapján. A hároméves követési idő eredményeit mutatták be. Továbbra is jelentős, hosszú távú túlélési előnnyel bír a kombináció. CPS 5 felett OS 14,4, vs. 11,1, HR 0,7. ORR 60% vs. 45%, mDOR 9,6 hónap vs. 7,0 hónap. A Quality of life elemzések is a kombinált karon bizonyultak jobbnak (Abstract 4025, Abstract 4038).

Az ASCO-n ismertettek egy másik fázis III, több mint 1500 beteget magában foglaló vizsgálatot (Keynote 859). Pembrolizumab+kemoterápia HER2-negatív előrehaladott/metasztatikus gyomor- és GEJ-tumorokban, PD-L1-szubpopulációk elemzésével. A CPS 1% és CPS 10% felett is pozitívak az eredmények. CPS 1 felett az OS 13,0 vs. 11,7 hónap, HR 0,66, P- 0,0003. CPS 10 felett az OS 15,7 vs. 11,6 hónap, HR 0,66, P- 0,0003. Kérdés, hogy a CPS 1–4 között is hatékonyak bizonyul-e az alcsoportelemzések során a kombináció? A nivolumab+kemoterápia ebben az alcsoportban nem mutatott előnyt (Abstract 4014).

Az immunterápiák eredményének stratifikálására a CPS jobb módszer, mint a TPS, de ennek a módszernek is vannak buktatói, a tumor heterogenitása, a primer tumor és metasztázisok különbözőségei, a PD-L1 változhat az idővel, valamint az onkológiai kezelések hatására. Borderline eredmények esetében meg kell vizsgálni, hogy a minta megfelelő volt-e. Szükség esetén újabb mintavétel indokolt.

Az immunterápiák tehát az MSI-HIGH, PD-L1 pozitív tumorokban hatnak leginkább, eredményük korlátozott a PD-L1 negatív tumorokban. Ha a molekuláris felosztást vesszük figyelembe, az EBV pozitív és MSI-High csoportokban hatnak, az értékük korlátozott a GC és CIN molekuláris alcsoportokban.

4. *Gyomor-, GEJ-adenocarcinoma előrehaladott/metasztatikus tumorok terápiája, új célzott kezelések.* A CLDN18.2 egy transzmembrán protein, ami a normális mucosasejteken és gyomortumor sejt felszínén expresszálódik, emiatt nagyon kedvező target antitest-terápia számára. A Spotlight és Glow fázis III vizsgálatok biztosítják a legtöbb adatot a

CLDN18.2 prevalenciáját illetően, a lokálisan előrehaladott és metasztatikus gyomor-, GEJ-daganatok 35-40%-ában mutatható ki. A zolbetuximab egy IGG1 monoklonális antitest a CLDN 18.2 transzmembrán proteinhez kötődik, ADCC (ellenanyag-dependens citotoxikus reakció) és CDC (komplementdependens citotoxikus reakció) révén hat.

Fontos megjegyezni, hogy a CLDN18.2 biomarker csak nagyon ritkán mutatható ki egy időben HER2-pozitivitással és PD-L1 pozitivitással, emiatt a zolbetuximab egy olyan betegcsoportot céloz meg, ahol nagy szükség van hatékony kezelésekre. A 2023-as ASCO keretében a GLOW fázis III vizsgálat eredményeit mutatták be előrehaladott/metasztatikus HER-2-negatív G/GEJ adenocarcinoma kezelésében: A zolbetuximab+ CAPOX csoport vs. a csak kemocsoport eredményei: a PFS 8,21 vs. 6,8 hónap, HR 0,687, az OS 14,39 vs. 12,16 hónap, HR 0,0118. CLDN18.2 pozitív tumorok esetében a zolbetuximab+kemoterápia egy potenciális új kezelési lehetőség első vonalban (Abstract 405736).

A DKK-1 egy rossz prognosztikai marker gyomordaganatokban, immun-suppresszív mikrokörnyezet, valamint kemoterápiás szerekek szembeni rezisztencia jellemzi. A WNT-jelátviteli utak regulációjában van szerepe. A DKN-01 Mab-nak antitumor hatása van az alacsony PDL-1-expressziójú daganatokban. A DKK1 upregulálja a PD-L1 szintet, egy kedvezőbb tumor-mikrokörnyezetet biztosít az immunterápia számára. A Distinguish vizsgálatban DKN-01+ tizlelizumab+capox kezelést alkalmaztak. A rossz prognózisú PD-L1 negatív és DKK magas csoportban is szembe-tűnők az eredmények: az RR 68% a teljes populációban, PD-L1 alacsony populációban 79%. Kétéves követési időnél 19,5 hónap az OS, a PDL1 alacsony csoportban is nagyon jó, 18,7 hónap (Abstract 4027).

Összefoglalva:

Lokalizált nyelőcső-, gyomor-, GEJ-tumorok kezelése

- Az adjuváns nivolumab (CH 577) nyelőcső-, GEJ-adenocarcinoma, laphám-tumorokban pozitív vizsgálat PD-L1 státuszától függetlenül. A később, 10 hét után elindított nivolumab hatékonyabbnak bizonyult.
- Az adjuváns nivolumab+ S1/SOX vizsgálat negatív G/GEJ tumorok műtete után (Attraction 5), de a TPS + alcsoportban eredményesnek bizonyult (a TPS-negatív tumorok 60-80%-a CPS-pozitív).
- A perioperatív toripalimab +Sox/Xelox kemoterápia hatékony T3/T4 N+ pozitív G/GEJ tumorok kezelésében. A 2022-ben bemutatott Dante vizsgálat: FLOT+ Atezolizumab vs. FLOT eredményeivel a megállapítások összecsengenek. CPS-, MSI-, OS- és PFS-eredményeket, és a fázis III vizsgálatok eredményeit várjuk.

Előrehaladott, metasztatikus gyomor/GEJ adenocarcinoma kezelése

- A Spotlight és Glow vizsgálatok adatai alapján a CLDN18.2 prevalenciája előrehaladott/metasztatikus gyomor/GEJ tumorokban 35-40%, ezekben a tumorokban a zolbetuximab+kemoterápia potenciális első vonalbeli kezelés.

- A CLDN18,2 marker csak ritkán fordul elő együtt HER2-pozitivitással és magas PDL1-expresszióval, emiatt a zolbetuximab egy olyan target populációt szólít meg, ahol nagyon nagy szükség van hatékony terápiákra.
- A DKK-1 marker rossz prognózisra utal, a B-catenin dependens WNT-szignálokat gátolja. DKN1 egy új terápiás lehetőség, magas válaszráta agresszív GC altípusokban (DKK-High és alacsony PDL1). Randomizált vizsgálatok elvégzése szükséges.
- A nivolumab+ Folfox CM 649 vizsgálat hároméves eredményeit mutatták be, továbbra is jelentős, hosszú távú túlélési előnnyel bír, a QLQ is kedvezőbb a kombinált karon.
- A pembrolizumab+capox/FP KN 859 vizsgálat is pozitív eredményeket hozott, a CPS 1 és 10 felett is előrehaladott/metasztatikus gyomor/GEJ tumorokban. Várjuk a CPS 1-4 csoport, MSI-csoport elemzését.

HEPATOCELLULARIS CARCINOMA (HCC)

Torday László

Az irrezekábilis hepatocellularis carcinoma palliatív szisztémás kezelésében óriási előrelépések történtek az elmúlt időszakban, azonban a reszekált betegek posztoperatív kezelésének a magas recidívaarány ellenére sincs megfelelő standardja. Az IMbrave050 fázis III, 660 beteget randomizáló klinikai vizsgálatban az atezolizumab-bevacizumab kezelést vizsgálták placebóval szemben kuratív resectión vagy abláción átesett, a visszaesés szempontjából magas rizikójú HCC-s betegeken. Az eredmények szerint az atezolizumab-bevacizumab kezelés szignifikánsan javította a relapsusmentes túlélést (RFS, HR: 0,72, p=0,012), új toxicitási szignál megjelenése nélkül. Kiemelendő, hogy az atezolizumab-bevacizumab karon magas volt a dózis-interrupciók (46,7%) és a kezelés befejezésének (19%) aránya. Közlésre kerültek az IL42-EORTC QLQ-C30 kérdőívvel mért GHS/QOL, a fizikai, szerep-, emocionális és szociális funkciókat mérő adatok is, amelyek szerint ezen életminőségi adatokban az atezolizumab-bevacizumab kezelés hatására sem történt változás.

Az eredményeket figyelembe véve lehet, hogy az atezolizumab-bevacizumab kezelés a magas rizikójú HCC posztoperatív kezelésének standardjává válhat.

A fázis III HIMALAYA klinikai vizsgálatban 1342 irrezekábilis HCC-s beteget randomizáltak, amelyből három kar adatai kerültek értékelésre. Az eredmények szerint STRIDE protokollt (tremelimumab+durvalumab) kapott betegek esetén szignifikáns túlélésbeli előny mutatkozott a sorafenibhez képest (MOS: 16,4 vs. 13,8 hónap, HR: 0,78), míg a

durvalumab esetében noninferioritás igazolódott. Az eredmények alapján mindkét kezelési opció befogadásra került az uHCC kezelésében. A klinikai vizsgálat további analizisében azt vizsgálták, hogy van-e kapcsolat a megjelenő immunmediált nemkívánatos események (imAE) és az OS között. Mind a STRIDE, mind a durvalumabkarról 388 beteg adatait értékelték. A STRIDE karon az imAE előfordulási gyakorisága 38,5% (n=139), a durvalumabkaron pedig 16,5% (n=64) volt. Az adatok szerint az imAE-k túlnyomó többsége alacsony fokozatú volt, és többnyire a kezelés első három hónapjában jelentkezett. A STRIDE esetén a leggyakoribb mellékhatások a hypothyreosis, a hyperthyreosis és a hasmenés, a durvalumab esetében pedig a hypothyreosis mellett a GOT és a GPT emelkedése volt. A STRIDE-protokoll esetén az imAE-t mutató és nem mutató betegek OS-görbéi szétváltak (23,2 vs. 14,1 hónap, HR: 0,727), azonban a statisztikai analízis szerint a különbség nem volt szignifikáns. A 36 hónapos OS az imAE-t mutató betegek esetén 36,2%, az imAE-mentes betegek esetében pedig 27,7% volt (nem szignifikáns különbség). A durvalumab esetén két csoport OS-görbéi együtt futottak. Az adatok szerint a STRIDE és a durvalumabkezelés teljes és hosszú távú túlélésbeli előnye az imAE-et is mutató betegpopuláción is megtartott.

Egy kanadai multicentrikus valós életbeli adatokat (RVD) felhasználó, 112 beteget vizsgáló, retrospektív analízis eredménye szerint az uHCC kezelésére alkalmazott atezolizumab-bevacizumab kezelés valós klinikai körülmények között is hozza a törzskönyvezés alapjául szolgáló IMbrave150 klinikai vizsgálat eredményeit (RVD MOS: 20,3 hónap). Az adatok szerint a valós életben nem végeznek oesophago-gastro-duodenoszkópiát azon betegek esetében, akiknél a kezelőorvos a portális hypertensio esélyét alacsonynak gondolja, de a megtörtént vizsgálat esetén a detektált és kezelt varixok aránya kétszerese az IMbrave150 vizsgálatban leírtakhoz képest.

Egy, az IMbrave 150 klinikai vizsgálat post hoc analízise, valamint multicentrikus RVD-adatokon alapuló vizsgálat adatai alapján a RECIST szerint értékelt ORR robusztus köztes végpontja a kezeléssel elérhető teljes túlélésnek. A komplett és parciais remisszióba kerülő betegek esetében az OS mind az IMbrave150, mind pedig az RVD-populációban szignifikánsan jobb, mint a stabil betegséget vagy progresszív betegséget mutató betegek esetében (IMbrave150 HR: 0,24, RW HR: 0,25).

Egy fázis III multicentrikus, prospektív, 392 beteget randomizáló klinikai vizsgálatban resecabilis BCLC A/B stádiumú HCC-s beteg került műtétre. A betegek közel felét (n=195) a műtét előtt neoadjuváns FOLFOX hepaticus artériás infúziós kemoterápiával (HAIC) kezelték. A kezelt csoportban mind az OS (HR: 0,6), mind a PFS (HR: 0,51) szignifikánsan jobbnak bizonyult úgy, hogy a műtéttel összefüggő nemkívánatos események gyakoriságában nem volt eltérés.

Közlésre került egy prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálat eredménye is, amelyben 83-83 rekurrens kicsi (≤ 5 cm) HCC-t kezeltek SBRT-vel vagy RFA-val. Az egyéves OS-eredményekben (RFA: 88%, SBRT: 94%) nem volt különbség. A PFS-görbék is egymásnak megfelelőek. Ennek alapján az RFA és az SBRT kisebb rekurrens HCC kezelésében egyenértékűnek tűnik.

Biliaris carcinoma: A KEYNOTE-966 vizsgálat 1069 beteget randomizált, dupla vak, fázis III klinikai vizsgálatban a gemcitabin-cisplatin+/-pembrolizumab kezelést vizsgálták az irresecabilis hepatocellularis carcinoma kezelésében. Az eredmények szerint a pembrolizumab hozzáadása szignifikáns OS-előnyt biztosított (12,7 vs. 10,9 hónap, HR: 0,83). A vizsgálat során az EORTC QRQ-C30 életminőség-felmérő kérdőívet használták, a GSH/QOL, a fizikai, a szellemi funkciók megőrzöttségének vizsgálata céljából. A pembrolizumab hozzáadása lényegesen nem befolyásolta a mért QOL-adatokat. A tünetek (sárgaság és fájdalom) felmérése céljából az EORTC QRQ-BIL21 kérdőívet használtatták, az adatok szerint a pembrolizumab hozzáadása itt sem befolyásolta az életminőségbeli adatokat. Az adatok alapján az irresecabilis epeúti tumorok első vonalas kezelési standard opciója lehet a gemcitabin-cisplatin±durvalumab mellett a gemcitabin-cisplatin±pembrolizumab is.

Az SGNTUC-019, fázis II BASKET vizsgálatban a tucatinib/trastuzumab kombinációt vizsgálták HER2-alterált szolid tumorokban. A Cohort3 (biliaris rendszer, OR-expresszió és amplifikáció) előzetesen már legalább egy kemoterápiás kezelést kapott alcsoport eredményei kerültek közlésre. Fontos kiemelni, hogy a HER2-amplifikációt ctDNS-ből is meg lehetett határozni, és a vizsgált 30 beteg fele epehólyagtumoros volt. A teljes válaszráta 46,7%-nak bizonyult egy darab komplett remisszióval. A PFS 5,5, az OS pedig 15,5 hónap volt, biztató toxicitási profil mellett.

A HERIZON-BTC-01 fázis II klinikai vizsgálatban előzetesen kezelt HER2-amplifikált BTC-s betegeken (n=80) tesztelték a zanidatamabot, amely egy antitestbe összeépített duális HER2-blokádát biztosít. A betegek több mint 50%-a epehólyagtumoros volt. A teljes válaszráta 41,3%-nak bizonyult egy darab komplett remisszióval. A tumorvázások gyorsan kialakultak, a tumorvázást mutató betegek kezelése tovább tartott. A medián PFS 5,5 hónap volt, biztató toxicitási profil mellett.

A fenti adatok konzisztensek az előzetesen már kezelt HER2-pozitív BTC kezelésében elért eddigi adatokkal, emiatt a jövőben a lehetséges kezelési opciók közötti különbségtétel nehéz feladat lesz.

A TAB fázis II klinikai vizsgálatban 90, HER2-pozitív, BTC-ben szenvedő beteg kapott gemcitabin-cisplatin+trastuzumab kezelést. A betegek 96%-a epehólyag-carcinomás volt. A medián PFS 7,95 hónapnak bizonyult. A biztató eredmény alapján fázis III klinikai vizsgálat elindítása javasolt.

Tumoragnosztikus kezelés: A DESTINY-PanTumor02 fázis II multicentrikus klinikai vizsgálatban kuratív terápiára már

nem alkalmas HER2-pozitív szolid tumorokon másodvonalon túl vizsgálták a trastuzumab-derustecant. A BTC-csoportba 41, a hasnyálmirigyirákos (PC) csoportba pedig 25 beteg került beválasztásra. A BCT-alcsoportban az ORR 22, a PC-alcsoportban pedig 4% volt. A BCT-alcsoportban láttak egy komplett remissziót is. Az adatok alapján a PC-alcsoportban még az IHC 3+ betegek esetében sem volt előre jelezhető a tumorválasz.

Pancreascarcinoma: A NAPOLI3 fázis III klinikai vizsgálatban előzetesen nem kezelt metasztatikus pancreas ductalis adenocarcinómában szenvedő betegeket (n=770) randomizáltak két karra. Az egyik karon a kezelés a már standardnak számító gemcitabin-nab-paclitaxel (n=387), a másik karon pedig egy új protokoll, a NALIRIFOX (n=383) volt. Ebben a protokollban a betegek 50 mg/m² liposomal is irinotecan, 60 mg/m² oxaliplatin, 400 mg/m² leucovorint kapnak, majd 2400 mg/m² 5FU-t folyamatos infúzióban. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt, amelynek vonatkozásában a NALIRIFOX-kezelés a Gem+NabP-hez képest szignifikáns előnyt mutatott (11,1 vs. 9,2 hónap), HR: 0,83. A 12 hónapos OS 45,6 vs. 39,5%, a 18 hónapos OS pedig 26,2 vs. 19,3% volt. A NALIRIFOX szignifikáns PFS-előnyt is adott a Gem+NabP-hez képest (7,4 vs. 5,6 hónap, HR: 0,69). Az ORR a NALIRIFOX-karon 41,8, a Gem+NabP karon pedig 36,2% volt. Az első vonalas kezeléseket követő terápiákat követően a két kar kiegyensúlyozott volt. A két kezelési modalitás között számottevő toxicitási különbség nem mutatkozott, azonban a Gem+NabP karon több beteg hagyta abba a kezelést AE miatt. A fenti adatok alapján a NALIRIFOX az MPDAC első vonalas kezelésében új referenciakezelésnek tekintendő annak ellenére, hogy az elterjedten használt FOLFIRINOX-szal nem történt összehasonlítás.

A NORPACT-1 multicentrikus randomizált fázis II klinikai vizsgálatban a radiológiailag resecabilis pancreasfejtumoros betegeket randomizáltak két karra. Az egyik karon (n=63) sebészi resectio, majd 12 ciklus adjuváns mFOLFIRINOX-kezelés történt, a másik karon a betegek négy ciklus neoadjuváns FOLFIRINOX-kezelést kaptak a sebészi beavatkozás előtt, amelyet a műtét után még nyolc kezeléssel komplettáltak. Kiemelendő, hogy a négy ciklus neoadjuváns FOLFIRINOX-ot csak a betegek 52%-a fejezte be. Az ITT-csoportban a neoadjuváns karon rosszabb OS-t mértek (38,5 hónap vs. 25,1 hónap, HR: 1,52). A per-protokoll populáció adatai alapján a két kar OS-görbéi szétváltak, a neoadjuváns kar itt is rosszabb túlélést mutatott (34,4 vs. 23 hónap, HR: 1,46), azonban ez a különbség nem volt szignifikáns. A neoadjuváns karon az R0 resectiók aránya, valamint az N0 stádiumok aránya mind az ITT, mint a per-protokoll populációban magasabb volt, de ez nem javította a teljes túlélést. A fenti adatok szerint a resecabilis PDAC-kezelésekben a négy ciklus preoperatív FOLFIRINOX nem lesz standard.

Egy amerikai tanulmány adatai alapján a PDAC KRAS-mutációinak aránya, illetve a mutációkhoz kapcsolt OS-adatok különböznek (n=3755). A leggyakoribb a G12D (47%),

majd a G12V (34,4%), majd a G12R (16,5%) és végül a G12C (1,9%) mutáció. A KRAS G12R-mutáns tumorok esetén az OS szignifikánsan jobb, mint a KRAS G12D tumorok esetén és KRAS G12V-mutáns tumorok is rosszabb OS-t mutatnak, mint a KRAS G12D tumorok.

Ugyanezen vizsgálat másik eredménye szerint a KRAS G12C-mutáns tumorok esetében a gemcitabin-nab-paclitaxel jobb túlélést biztosít, mint a FOLFIRINOX (HR: 0,32), míg a többi altípusnál a FOLFIRINOX klinikai hatása jobb (G12D: HR 0,76, G12V: HR 0,75, G12R: HR 0,76).

A FEJ-NYAKI DAGANATOK KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI, ASCO 2023

Bégányi Nóra

Az idei ASCO-n ebben a lokalizációban az új immunterápiák felé nyitásnak és az eddigi standard of care megerősítésének volt főszerepe, de elmondható, hogy olyan eredményről kevesen tudtak beszámolni, ami a napi gyakorlatot is megváltoztatná.

Sugárterápiában a deeszkalációs vizsgálatok idén is kedvelt téma voltak, hiszen már korábbi ASCO-n is beszámoltak az OPTIMA1-2 vizsgálatról, idén a DEPEND és a QUARTERBACK trial foglalkozott ezzel, hiszen a klinikai tapasztalatok alapján van jól és rosszul reagáló betegcsoport, ennek elkülönítésére az indukciós kezelésre adott válasz alkalmas lehet. A QUARTERBACK (1) trialben high risk (rECE, cT4, cN2c), HPV-pozitív oropharyngealis planocellularis betegeket válogattak be és indukciós három széria TPF-kezelés után legalább parciális válasz esetén a leadott dózis 56 Gy volt, heti carboplatin adásával. Ha nem volt megfelelő válasz, standard RKT-t kaptak. 65 beteget követtek, mFU öt hónap volt. 45 beteg kaphatott redukált dózisu terapiát, és más két-három fázisu deeszkalációs vizsgálatok eredményeivel vetették össze; a LRC (88%), PFS (86%) és az OS (93%) elérte a tervezett statisztikai célját a könnyebben tolerálható és alacsonyabb toxicitású redukált dózisu radio-kemoterápia esetén.

A DEPEND (2) trialben csak HPV-negatív beteget válogattak, szintén a deeszkalációt vizsgálták. St IVa/b fejnyak rákok (nasopharynx is lehetett). Indukcióként három széria nivolumab (360 mg), carboplatin (AUC2), paclitaxel (100 mg/m² d1-8-15), majd radiológiai deep response (>50%) esetén 66 Gy a primer tumorra+nyirokcsomóra+margin – elektív nyaki nyirokrégió elhagyásával! +3w cisplatin 100 mg/m² vagy standard RKT, és 9 hónapig 4w 480 mg nivolumab. 36 beteget tudtak kezelni (Covid-pandémia miatt kevesebb) 14 hónap mFU.

Deep response rate 54%!! volt, ORR 89%!!, így elérte a statisztikai végpontot. Kétéves PFS 64% (95%-os CI 0,41–0,80) és OS 76% (95%-os CI 0,53–0,89). Kétéves távoli áttét kontroll response-adapted karon 100%, ami azzal hozható összefüggésbe, hogy az elektív nyaki irradiatio elmaradt és az immunterápia hatékonysága megnövekedett, míg a standard-dose CRT 63% volt. A kétéves LRC 85% vs. 92%. PD-L1 CPS \geq 1 és <1: DRR 75% (redukált) vs. 27% (standard) (p=0,01).

A gégemegtartás továbbra jó témája a kutatásoknak. Az ICoLP (3) vizsgálatban az immunterápia helyét akarták meghatározni és válaszadaptáltan folytatni a terapiát.

St II-III gégedaganatos beteg kapott 200 mg pembro+75 mg/m² cisplatin+75 mg/m² docetaxelt két szériáig. Larinoszkópia és CT-vizsgálat után SD, PR vagy CR esetén még két széria, majd CT és biopszia történt. pCR esetén további négy széria monopembrolizumabot kaptak. Ellenkező esetekben salvage műtét vagy RKT. 23 beteget tudtak kiértékelni. Két ciklus után 100% volt a DCR. 18/23-nak a negyedik széria után pCR volt és monopembróval folytathatták. Itt 7/18 volt a lokoregionális kiújulás. 22/23 betegnek maradt meg a gégeje, 1 távoli áttét miatt meghalt. Sajnos 1 biopszia egyedül nem elég a megfelelő követéshez. Akik csak immun+KT-t kaptak, egyiküknek sem kellett tracheostoma vagy PEG.

A nasopharyngealis rákok sok absztrakt, poszter és előadás témája volt, mi a standard of care, van-e újabb lehetőség az immunterápiákban. Jelenlegi ajánlás szerint előrehaladott NPC-ben (T3N1 vagy több) három széria indukciós gemzar-platina kezelés, majd standard RKT+/-adjuváns capecitabin. *Chen* és munkatársai két széria GP után mono-sugárterapiát adtak vs. standard radio-kemoterápia. Kétéves OS (p=0,08), PFS (p=0,494), LRC-nél (p=0,394) nem volt különbség, noninferior, bár az indukciós karon 160 mg/m² cisplatin kaptak kumulatív összdózisban, kismértékben, de kedvezőbb toxicitás mellett (4). *Tang* és munkatársai arra keresték a választ, hogy akik nem kaptak indukciós kezelést, csak RKT-t, azoknál a 3w GP vagy 4w PF adjuváns kezelés a hatékonyabb. 120-120 beteget vizsgáltak 40 hónap mFU. A hároméves PFS 83,9% (95%-os CI 75,9–89,4) GP-karon és 71,5% (62,5–78,7) PF-karon (stratified HR 0,54; 95%-os CI 0,32–0,93; p=0,023). Ez a hatékony kezelés szignifikánsan megnövelte a G3-4 leucopenia előfordulását (42 [41,2%] vs. 19 [16,8%], <0,001) (5). A CONTINUUM trial egy új PDL-1 inhibitor terápia (sintilimab 3w 200 mg 12 ciklus) hatékonyságát vizsgálja a standard indukciós+RKT-hoz képest. A T3-4N0/T3N1 betegeket kizárták, mert a magas kockázatú betegeken (n=425) szeretnék volna vizsgálni a szer hatékonyságát és biztonságosságát, mFU 42 hónap. Hároméves EFS 86,1% a sintilimab-karon és 76,0% a standard karon (p=0,019) (6). Jelenleg 10 fázis II vizsgálat zajlik különböző immunterápiák+KT adásával (pembrolizumab/nivolumab/camrelizumab/tislelizumab/durvalumab/toripalimab) és három fázis III vizsgálat van ezen szerekkel folyamatban, és a következő években várhatók az eredmények.

Végezetül bemutatok néhány lehetőséget, amely első vagy másodvonalas kezelésként klinikai vizsgálatban adhatók. A FRAIL-IMMUN trialben első vonalban cisplatinra alkalmatlan betegek (n=64) négy ciklus durvalumab 1500 mg, carboplatin AUC2, paclitaxel 80 mg/m²+9 ciklus mono-durvalumabkezelést adtak. Irodalmi adatokhoz hasonlították és a mOS 18 hónap volt, a betegek 63%-a 12 hónapnál életben volt. Ebben az esendő betegcsoportban is kedvező toxicitási profil mellett cisplatinbázisú kezelés nélkül is lehet jó OS-t elérni (7). Szintén első vonalban a BCA101 (anti-EGFR/TGF- β) + pembrolizumab adását próbálták. Egyelőre még az alacsony betegszám miatt (n=31) nem lehet következtetéseket levonni, de az már jól látszik, hogy ez a kettős kötődésű molekula a HPV-negatív eseteknél 65%-os ORR-t nyújtott (8).

A másodvonalban platinarefrakter betegek esetében nagyon költséghatékony triplet kezelést próbáltak ki indiai munkatársak. w9 mg/m² methotrexat, napi 150 mg erlotinib, 2×200 mg celecoxib vs. vizsgálok választása (nivolumab, pembrolizumab, cetuximab, taxan, afatinib, 5-FU, capecitabin). A hat hónapos OS 52,9% triplet karon (95%-os CI 36,9–65,1) versus 14,8% (95%-os CI 6,4–26,4). A medián PFS 120 nap versus 70 nap. Ez a kombináció jó alternatív kezelési lehetőség másodvonalban, ami olcsó és sokak számára elérhető elfogadható toxicitás mellett (9).

Bár sajnos az idei ASCO számunka nem bővelkedett sok újdonsággal, a tapasztalataink bővülnek, és a magyar klinikai onkológiai gyakorlatba később, reméljük, több is átültethető lesz.

Irodalom

1. Marshall R. Posner. J Clin Oncol 2023;41:abstr 6020.
2. Ari Rosenberg. J Clin Oncol 2023;41:abstr 6007.
3. Renata Ferrarotto. J Clin Oncol 2023;41:abstr 6008.
4. MingYuan Chen. J Clin Oncol 2023;41:abstr 6001.
5. Lin-Quan Tang. J Clin Oncol 2023;41:abstr 6000.
6. Jun Ma. J Clin Oncol 2023;41:abstr LBA 6002.
7. Jerome Fayette. J Clin Oncol 2023;41:abstr 6003.
8. Glenn J. Hanna. J Clin Oncol 2023;41:abstr 6005.
9. Rushabh Kiran Kothari. J Clin Oncol 2023;41:abstr LBA 6004.

ONKOGÉN ADDIKTÍV TÜDŐRÁKOK

Moldvay Judit

2023-ban az ASCO-n az onkogén addiktív tüdőrákokra vonatkozóan nem a látványos, klinikai gyakorlatot megváltoztató bejelentések voltak jellemzők, hanem a finomhangolások. A molekuláris célzott terápiák továbbra is döntően adenocarcinómákban kerülnek alkalmazásra, azonban megjelenik az egyéb onkoterápiákkal (kemoterápia, immunterápia) való kombinálás. Emellett egyre korábbi stádiumban alkalmazzák,

akár IB stádiumban is. Az új terápiás módszerek közül kiemelendő az „antibody-drug conjugate”, amelyek lényege, hogy a daganatsejtek felszínén lévő antigénekhez egy antitesthez kötött hatóanyag kapcsolódik, majd internalizáció útján bejutva a sejtben fejt ki daganatpusztító hatását.

Az EGFR-gátlás kemoterápiával történő kombinálásáról Kanda és munkatársai számoltak be. Ennek során gefitinib- és osimertinibkezelést kombináltak három ciklus cisplatin-pemetrexed terápiával. Szignifikáns különbséget csak a PFS-ben figyeltek meg és csak a gefitinibcsoportban; ezzel együtt a 45,6 hónap medián OS a gefitinib-kemo populációban, továbbá, hogy az osimertinib-kemo csoportban négy évnél még nem érték el a medián OS-t, mindenképpen figyelemre méltó eredmény. Mindemellett a bevezetett szisztematikus mintagyűjtés (tumorszövet és likvid biopszia) elősegíti majd a szerzett rezisztenciamechanizmusok tanulmányozását. Az osimertinib utáni EGFR-gátlás izgalmas példáját mutatták be Besse és munkatársai amivantanab (EGFR-MET bispecifikus antitest) és lazertinib (harmadik generációs EGFR-TKI) alkalmazásával. Az osimertinib utáni progresszió során vett szövetminta MET immunfestése alapján a 3+ immunpozitivitás a tumorsejtek $\geq 25\%$ -án kedvező prediktív faktornak tartható.

Az EGFR-gátló osimertinib adjuváns terápiaként való alkalmazását Solomon és munkatársai az ADAURA vizsgálatban elemezték, és immáron hétéves teljes túlélési adatokkal igazolták annak kiemelkedően szignifikáns előnyét. Az ötödik évnél II-IIIa stádiumban az abszolút OS-nyereség 12%-nak, míg IB-IIIa stádiumban 10%-nak bizonyult.

Az ALK-gátlással kapcsolatban érdekes volt Lam és munkatársainak a daganatfészkek és azok mikrokörnyezetét tanulmányozó munkája, amelyben rávilágítottak arra, hogy az ilyen tumorokban tapasztalható immunterápiás sikertelenség hátterében nem a PD-L1 expresszió alacsony volta áll, mivel ezen daganatok alacsony TMB (tumor mutation burden) mellett nemritkán kifejezetten magas PD-L1 szinttel rendelkeznek.

Ígéretes prezentációt mutatott be Joel Neal (Stanford Cancer Institute), aki összefoglalta az ALK-vakcinával kapcsolatos preklinikai vizsgálatokat és felvázolta a humán klinikai vizsgálatok főbb irányvonalait. Bauer és munkatársai poszteren számoltak be az ALK-gátló lorlatinibet és crizotinibet összehasonlító vizsgálat eredményéről, amely 0,08 HR-értékkel igazolta a lorlatinib előnyét az intracranialis progresszió kivédését illetően.

A KRAS-gátlást nagy várakozás előzte meg, azonban egyelőre sem a sotorasib, sem pedig az adagrasib nem tudott átütő eredményt felmutatni. Kiemelendő ugyanakkor a sotorasib hatásossága a központi idegrendszeri progressziómentes túlélést illetően, mivel docetaxellel összehasonlítva szignifikáns előnyt mutatott (egy évnél 33,9% vs. 14,3%).

Számos poszter foglalkozott a ritka mutációk, a komutációk és a transzlokációk elemzésével, nemritkán több ezer daganat vizsgálatának eredményét feldolgozva.

Tüdőrákban az ASCO 2023 egyik izgalmas kérdése az antibody-drug conjugate (ADC) terápia szakmai köztudatba való bevezetése volt, és megtanultuk, hogy az ADC nem csak adenocarcinómát jelent. Az első FDA-elfogadott készítmény a trastuzumab-deruxtecan (Enhertu), amit előkezelt, áttétes, Her2-mutáns nem kissejtes tüdőrákban szenvedőknél alkalmazhatunk a DESTINY-Lung01 vizsgálat alapján (mPFS 8,2 hónap, mOS 17,8 hónap).

Ami a tüdőlaphámrák és a kissejtes tüdőrák célzott terápiáját illeti, még várunk kell az áttörő bejelentésekre, ugyanakkor reménykeltő, hogy – különösen kissejtes tüdőrákban – gyűlnek a proteomikai és molekuláris genetikai eredmények, amelyek megteremthetik a személyre szabott onkoterápiát ezekben a szövettani altípusokban is.

Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy az idei ASCO-n a tüdőrák célzott terápiáját illetően leginkább a kombinációs kezelések és a perioperatív alkalmazások voltak a fókuszban. Az NGS széles körű elterjedése emellett gazdag adatbázisok kialakítását tette lehetővé, ami elősegítheti a ritka mutációk, a komutációk, valamint a rezisztenciamechanizmusok tanulmányozását. A keringő tumor-DNS még keresi a helyét, és bízunk benne, hogy az ilyen vizsgálatok költségeinek csökkenése megkönnyíti majd azok klinikai gyakorlatba való bevezetését és rutinszerű alkalmazását a korábbi daganatfelismerés és az eredményesebb betegkövetés érdekében.

A NEM ONKOGÉN ADDIKTÍV TÜDŐRÁK

Ostoros Gyula

A nem onkogén addiktív tüdőrák (naNSCLC) a nem kissejtes tüdőrák 80-85%-át reprezentálja a kaukázusi populációban. A korai stádiumú, ablasztikus reszekciós tüdőműtétet átessett betegek fele öt éven belül meghal. Az adjuváns kemoterápiával az ötéves túlélési nyereség csupán öt százalék. A naNSCLC perioperatív immunellenőrzőpont-gátló kezelésének hatékonyságával több klinikai vizsgálat is foglalkozik. A Keynote 671 vizsgálatba II-III/A vagy III/B (N2) (AJCC v8) betegeket vontak be (1). Az egyik betegcsoport tervezetten neoadjuváns négy ciklus pembrolizumab, platinabázisú kemoterápiát kapott, majd a reszekciós tüdőműtét után tervezetten egy évig adjuváns pembrolizumabot. A kontrollkaron a pembrolizumabot placebóval helyettesítették. A vizsgálat elsődleges végpontjai az esemény nélküli túlélés (EFS), amely megfelel a kiújulás nélküli időtartamnak, illetőleg a teljes túlélés (OS) voltak. Az EFS tekintetében szignifikáns előny mutatkozott (HR: 0,58) az immunterápiával kezeltéknél, az OS tekintetében szintén túlélési előny mutatkozott, de az adatok még nem érettek. Az eredmények alapján a perioperatív alkalmazott pembrolizumab új

terápiás lehetőség reszekábilis NSCLC esetén. A Neotorch vizsgálat (2) felépítése hasonló volt a Keynote 671 vizsgálathoz, az immunterápiát a toripalimab (PD1-gátló) képviselte. Tervezetten három ciklus neoadjuváns kezelést adtak, majd a műtét után még egy ciklus kemo+immun vs. kemo+placebo kezelést, majd ezt követte az egy évig adott immun- vs. placebokezelés. A bemutatott adatok a III/A onkológiai stádiumra fókuszáltak. Mind az EFS, mind a patológiai válasz, mind az OS tekintetében a vizsgálati karban előny mutatkozott, amely egy új terápiás standard lehetőségét teremti meg III-as onkológiai stádiumban. A neoadjuváns nivolumab+kemoterápia hatékonyságának elemzése a sebészeti műtétet át nem esett betegeknél szintén bemutatásra került (CM 816) (3). Az elemzés során megerősítést nyert mind az EFS-előny, mind pedig a metasztázisig kialakult időtartam előnye az immun+kemoterápia alkalmazásával (3). A PEARLS/Keynote-091 vizsgálat (4) az adjuváns pembrolizumabkezelés hatékonyságát vizsgálta, az ASCO-n az adjuváns kemoterápiát is kapó betegekre fókuszáltak. A betegek 86%-a kapott adjuváns kemoterápiát a pembrolizumabkezelést megelőzően. A kemoterápiát, majd immunterápiát kapók esetén a placebokarhoz képest a betegségmentes túlélés (DFS) szignifikánsan magasabb volt (HR: 0,73), támogatva az adjuváns immun+kemo terápia légyogosultságát. Az IMpower vizsgálat (5) szintén az adjuváns immunterápia hatékonyságát elemezte atezolizumab alkalmazásával. Ebben a vizsgálatban az immunkezelést megelőzően kötelező volt a kemoterápia alkalmazása. A PDL1-et magasan expresszáló betegcsoportban volt észlelhető kifejezett hatékonyság (a DFS tekintetében) (HR: 0,43). Nem mutatkozott azonban hatékonysági különbség a KRAS-mutáns és a KRAS vad típusú betegek esetén. A posztoperatív sugárkezelés (PORT) tekintetében a véleménykülönbségek harmonizálódnak. III/AN2 esetén megfelelő betegselekciónal oncoteamdöntés alapján van helye a PORT-nak (C Le Pechoux). A IV-es stádiumú nem kissejtes tüdőrák (mNSCLC) esetén a CeckMate9La vizsgálat négyéves túlélési eredményeit ismertették (6). Ebben a vizsgálatban a betegek nivo+ipilimumab kezelést kaptak tervezetten két évig, kezdeti két ciklus kemoterápiával. A meglepően jó eredmények a PDL1-negatív és a laphámsejtes daganatok esetén voltak megfigyelhetők (négy évnél +10% túlélési előny, HR: 0,66-0,64). A kissejtes tüdőrákban SLFN11-pozitivitás fennállásakor a fenntartó atezolizumab+talazoparib kezelés hatékonyságát elemezték (7), a fenntartó atezolizumab-monoterápiával összevetve. A vizsgálati csoportban a PFS szignifikánsan megnőtt. A bispecifikus T-sejt-engagers (BiTE) kezelésekkal kapcsolatos vizsgálatokat is ismertettek. A tarlatamab többvonalban alkalmazva agyi áttétek esetén is hatékonyan mutatkozott (8). Malignus pleuralis mesoteloma esetén a pembrolizumab hozzáadása a pemetrexed+platina kezeléshez a hatékonyságot szignifikánsan megnövelte, összevetve a pemetrexed+platina kezeléssel, főként nem epitheloid típusban (9).

Irodalom

1. HA Wakelee, et al. ASCO 2023. Abstr. LBA 100
2. Shun Lu, et al. ASCO 2023. Abstr. 8501
3. J Spicer, et al. ASCO 2023. Abstr. 8521
4. K Oselin, et al. ASCO 2023. Abstr. 8520
5. M Reck, et al. ASCO 2023. Abstr. 8522
6. DP Carbona, et al. ASCO 2023. Abstr. LBA 9023
7. NFA Karin, et al. ASCO 2023. Abstr. 8504
8. S Champiat, et al. ASCO 2023. Abstr. 8582
9. QS Chu, et al. ASCO 2023. LBA 8505

A SZUPPORTÍV KEZELÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Lengyel Erzsébet

A 2023. évi ASCO-konferencián Chicagóban a szupportív terápia témában közel 2000 absztrakt jelent meg. Előadásomban az antiemetikumok témában két absztraktot ismertettem. Az első absztrakt az a különböző antiemetikumok (metoclopramid, olanzapin, ondansetron és promethazin) kardiológiai, gastrointestinalis (GI) és hematológiai mellékhatásaival foglalkozott (1). A metoclopramid gastrointestinalis (közel 19%), az olanzapin hematológiai (közel 5%), az ondansetron gastrointestinalis (28%) és a promethazin (32%) kardiológiai mellékhatása emelendő ki, ezért fontos, hogy a kezelőorvos a kemoterápia és a beteg társbetegsége figyelembevételével válassza ki a megfelelő hányáscsillapítót. A második antiemetikummal foglalkozó absztrakt, a THC/CBD (tetrahydrocannabinol/cannabidiol) cannabis extract hatásosságát vizsgálta a kemoterápia indukálta hányinger és hányásban (2). A klinikai tanulmányt korábban lezárták, mivel az orális THC/CBD szignifikánsan több betegben teljesen megszüntette a kemoterápia indukálta hányingert és hányást mellékhatás nélkül és nem volt szükség más hányinger-csillapítók alkalmazására.

A neuropathia témában 72 absztraktot publikáltak. A klinikai gyakorlatban szintén jelentősége lehet annak a vizsgálatnak, amely korai emlőrákos betegekben vizsgálta a docetaxel és a paclitaxel neuropathiás mellékhatását (3). Az emlőrákos betegekben a kemoterápia indukálta szenzoros és motoros neuropathia előfordulása magas mind a paclitaxel-, mind a docetaxelkezeltekben, de súlyosabb a paclitaxellel kezelt betegekben. Magas triglicerid-plazmaszint esetén a betegeken a taxánkemoterápia okozta neuropathia súlyosabb formában és korábban jelentkezik, mint a normális vérsírprofíllal rendelkező betegekben (4). Az akupunktúra (5), a krioterápia (6) és a tornagyakorlatok (7) hatásosnak bizonyultak a kemoterápia indukálta neuropathia megelőzésében és a gyakoriságuk csökkentésében.

Az immunterápiában részesült nem kissejtes tüdődaganatos betegekben az átlagos túlélést nem befolyásolta a 2-es típusú diabetes, vagy a metformin és a sztatin

használata. Egyik metabolikus paraméter sem volt szignifikáns hatással az immunterápiával összefüggő mellékhatásokra, bár tendencia mutatkozik, hogy az elhízás jobb túlélést, a dyslipidaemia és a magas vércukorszint rosszabb túlélést eredményez (8).

A vénás thromboembolia témában viszonylag nagy számú, 41 absztrakt jelent meg (9). A vénás thromboembolia-profilaxis hatékony és biztonságos aktív daganatos járóbetegekben. Khorana-score mellett, a metasztázis, HRTAs (magas thrombosiskockázatú szerek) és DDIs (gyógyszer-interakció) is fontos szerepet játszanak a klinikus döntésében.

A 33 közölt, vitaminnal foglalkozó absztraktok közül kettőt ismertettem. Az első absztrakt tárgyalta az immunterápiában részesült betegeknél a B₁₂-szint hatását az átlagos túlélésre és a progressziómentes túlélésre. A magas B₁₂-szint, kor, férfi nem és a neutrophil/lymphocytá ráta negatívan befolyásolja az átlagos túlélést, valószínűleg hatását a B₁₂-vitamin a mikrobióta-egyensúly megváltoztatásán keresztül fejt ki immunmetabolikus úton. A második absztrakt áttétes prosztatarákban vizsgálta az intravénás C-vitamin hatását docetaxelkezelésben részesülő betegekben. C-vitamin hatására nem javult a PSA-response, a toxicitás és a beteg klinikai állapota, sőt tendencia mutatkozott az alacsonyabb átlagos túlélés irányába. Hasmenés (72% vs. 19%) és anaemia (47% vs. 25%), neutropenia (22% vs. 19%) gyakrabban fordul elő a C-vitamin-csoportban.

Irodalom

1. Real-world analysis of cardiac, gastrointestinal, and hematologic toxicities between commonly used antiemetics in everyday oncology clinical practice. Kavitha Beedupalli: Louisiana State University (Shreveport) Program at Feist-Weiller Cancer Center, Shreveport, LA, LSU Health Shreveport, Shreveport, LA J Clin Oncol 2023;41(suppl 16):abstr 6587. Poster Bd #: 79.
2. Cannabis extract for secondary prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of a phase II/III, placebo-controlled, randomised trial. Antony Mersiaides et al. NHMRC Clinical Trials Centre, The University of Sydney; Northern Beaches Hospital, Sydney, NSW, Australia Abstract: 12019. Poster Bd #: 387.
3. Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) due to paclitaxel versus docetaxel in patients with early-stage breast cancer receiving taxane therapy: SWOG S1714. Abstract: 12003
4. Plasma lipidomic profiling of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Abstract: 3031. Poster Bd #: 229
5. A randomized phase III clinical trial of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of cancer. Abstract: TPS12144. Poster Bd #: 508b.
6. A meta-analysis studying the utility of cryotherapy in the prevention of peripheral neuropathy in breast cancer patients receiving paclitaxel and nab-paclitaxel. Abstract: 12025. Poster Bd #:393.
7. Impact of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in survivors with post-treatment primary breast cancer. Abstract: 12077. Poster Bd #: 445.
8. Obesity, dyslipidemia, and diabetes as determinants of response to immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16):abstr e21125.
9. Real world data for venous thromboembolisms (VTEs) in patients with active cancer: Thromboprophylaxis pooled analysis from GMaT and ACT4CAT studies. Abstract: 6637. Poster Bd #: 129
10. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16):abstr e14542.
11. Randomized placebo-controlled trial of intravenous vitamin C plus docetaxel in metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16):abstr e17050.