

AZ AMERIKAI KLINIKAI ONKOLÓGIAI TÁRSASÁG 2020. ÉVI KONGRESSZUSÁNAK LEGFONTOSABB ÚJDONSÁGAI

A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság (MKOT) az idei évben az Update '20 rendezvényét virtuális formában tartotta, amelyen felkért szerzőink áttekintést adtak az ASCO-kongresszuson elhangzott legfontosabb kutatási eredményekről.

András Csilla¹, Árokszállási Anita¹, Baltás Eszter², Bégányi Nóra³, Hideghéty Katalin⁴, Lakatos Gábor⁵, Lengyel Zsuzsa⁶, Maráz Anikó⁴, Nikolényi Aliz⁷, Ostoros Gyula⁸, Peták István⁹, Sipőcz István¹⁰, Szentmártoni Gyöngyvér¹¹, Tímár József¹², Torday László⁴, Vajdics Tímea⁵

¹ Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, Debrecen

² Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

³ Uzsoki Utcai Kórház, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Karának Oktató Kórháza, Budapest

⁴ Szegedi Tudományegyetem, Onkoradiológiai Klinika, Szeged

⁵ Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

⁶ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

⁷ Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szeged

⁸ Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

⁹ Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest; Oncompass Medicine Zrt., Budapest, Department of Biopharmaceutical Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago

¹⁰ Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkológia, Győr

¹¹ Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ, Budapest

¹² Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, 2. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

TUMORBIOLÓGIA

Tímár József

Az elmúlt években hatalmas fejlődés történt a terápiához kötött úgynevezett prediktív diagnosztikában és ez nemcsak a technológiát érintette (NGS, ctDNA), hanem az adott célzott terápiás gyógyszer szempontjából pozitív és negatív (szenzitivitás és rezisztencia) markerek megismerését is. Mára a molekuláris lelet a daganat kezelhetőségének egyik alapjává vált, ugyanakkor annak információtartalma nem feltétlenül világos a kezelőorvos, a beteg vagy a molekuláris diagnoszta számára. Az Amerikai Egyesült Államokban az MSSK (OncoKB), Európában az ESMO (ESCAT) tett kísérletet egy evidenciaszintek szerinti genomika/biomarker besorolásra, ami egy kicsit a gyógyszerek alkalmazásának mintájára osztályozza a genetikai markereket (1. táblázat). A 2020-as ASCO egyik legjelentősebb üzenete az volt, hogy a különféle előadásokban és vizsgálatokban szinte rendszerszinten alkalmazták a régi és új markerekre ezeket a besorolásokat, aminek az a természetes következménye, hogy az úgynevezett molekuláris leletekben is megjelenik ez a szemlélet.

A két besorolási rendszer nagyon hasonlít egymáshoz, ha az ESCAT egy kicsit bonyolultabbnak is tűnik. Az OncoKB1/TierIA azokat a biomarkereket tartalmazza, amelyek úgynevezett kísérő diagnosztikumai egy FDA/EMEA törzskönyvezett célzott terápiának. Az Onco-

1. táblázat. A genetikai/biomarkerek evidenciaszintek szerinti besorolása (1)

OncoKB	ESCAT	Evidenciaszint
L1	TierIA	standard
L2A	TierIB/IC	standard
L2B	TierIIIA	standard/vizsgálati
L3A	TierIIA	klinikai vizsgálat
L3B	TierIIB	klinikai vizsgálat
L4	TierIIIA	hipotetikus
	TierIVa	hipotetikus
	TierIVB	hipotetikus
	TierV	hipotetikus
	TierX	hipotetikus
R1		standard
R2		klinikai vizsgálat
R3		hipotetikus

KB2A/TierIB szint azt jelenti, hogy a marker a nemzetközi szakmai ajánlások alapján prediktív jelentőségű egy FDA/EMEA törzskönyvezett gyógyszernek az adott indikációban. Az OncoKB1/2A/TierIC ettől abban tér el, hogy ezek a „kosár” klinikai vizsgálatokban alkalmazott tumortípustól független marker(ek) egy adott célzott terápia szempontjából (1).

A következő szintbe az olyan genetikai markerek tartoznak, amelyek klinikai vizsgálatokban kerülnek alkalmazásra egy adott gyógyszer esetében, tehát kísérleti fázisban vannak. Az OncoKB3A/TierIIA markerek azok, amelyekre már retrospektív klinikai adat van, de sem a gyógyszer, sem a biomarker nem része az ellátásnak, mert még nincsenek törzskönyvezve. Az OncoKB3B szint azt jelenti, hogy még nem standard marker, ugyan az adott daganatban jelen van, de klinikai adatok csak egy másik indikációból állnak rendelkezésre. A TierIIB esetében a besorolás alapja az, hogy az adott marker alkalmazásával a célzott gyógyszer választási aránya jelentős, de ez nem jár túlélési előnnyel (1).

A legnagyobb eltérés a két besorolás között az úgynevezett off-label alkalmazás megítélésében van. Az OncoKB L2B szint azt jelenti, hogy törzskönyvezett gyógyszer standard biomarkere egy másik indikációban, ami a TierIIIA szintnek felel meg az ESMO ajánlása szerint, aminek alapja, hogy nincsenek klinikai adatok abban az adott indikációban.

A legalsó szintje a markerek besorolásának a hipotetikus szint. Az OncoKB esetében ez az L4, amelybe minden egyéb tartozik, főleg az olyan evidenciák, mint amit preklinikai vizsgálatokra (TierIVA) vagy in silico vizsgálatokra (TierIVB) alapoznak. Az ESCAT/TierIIIB azokat a markereket tartalmazza, amelyekre nézve már vannak klinikai adatok csak egy másik indikációban (1).

Az OncoKB-besorolásban szerepel az R1 kategória is az olyan markerekre, amelyek egy FDA/EMA törzskönyvezett gyógyszer esetében standard vagy kísérő diagnosztikum a gyógyszer-rezisztencia szempontjából (például RAS-mutáció, anti-EGFR-terápia vastagbélrákban). Ennek alacsonyabb szintje az R2, ami azt jelenti, hogy klinikai vizsgálatok alapján valószínűsíthető a marker szerepe, míg az R3 szint a preklinikai adatokra alapozott besorolása a markernek (1).

Mindezek figyelembevételével érdemes áttekinteni az ASCO-n elhangzott előadásokat és az *Educational Book* cikkeket. Elsőként felhívnom a figyelmet *Pusztai professzor* előadására az emlőrák HER2-t célzó neoadjuváns terápiáinak elemzéséről, amelyekben a különféle klasszikus (L1-2) és alacsonyabb szintű markereit elemezte. Itt az értékelés alapja az volt, hogy az adott marker mennyire hatékony a patológiai CR jelzésében (>50%). Elemzése alapján az ilyen erős klinikai válaszhoz a HER2-amplifikáció önmagában nem elég, ennek magas (>8) mértékűnek kell lennie, az IHC-reakciónak homogénnek kell lennie (minden daganatsejtben fokozott expresszió), és a daganat ER-negatív (2).

A metasztatikus emlőrák terápia szempontjából a HER2 fokozott expresszió L1/TierIA szintű evidencia a HER2-t célzó terápia szempontjából, de hasonló szintű evidencia a PI3KA-mutáció a PI3KA-inhibitor, az NTRK mutáció/fúzió a TRK-inhibitorok szempontjából és az MSI-státusz a PD1-inhibitorok szempontjából. Fontos megjegyezni, hogy csak a csírasejtes BRCA1/2 mutáció L2/TierIA a PARP-inhibitor terápia szempontjából, a

szomatikus BRCA-mutáció csak TierIIIA evidencia. Az ER-mutáció, az AKT1-mutáció csak TierIIB, míg az ERBB3-mutáció csak L3/TierIIIB szintű marker. Mind-ezeket célszerű figyelembe venni a hazai molekuláris patológiai vizsgálatok kérésekor (3).

A tüdőrák esetében L1/TierI szintű genetikai markerek az MSI-státusz az immunellenőrzőpont-gátlók szempontjából, az EGFR klasszikus mutációk az EGFR-inhibitorok szempontjából, az ALK-, ROS1-, NTRK-fúziók a megfelelő inhibitorok szempontjából. Ehhez csatlakozott a pembolizumab új indikációja alapján a TMB-High (Foundation One CDx módszerrel meghatározva). OncoKB-R1 szintű rezisztenciamarker a RAS-mutáció az EGFR-inhibitorok szempontjából és ilyen az EGFR klasszikus rezisztencia mutációi is bizonyos EGFR-inhibitorok szempontjából. Érdekes a BRAF-mutáció kettős szerepe, mivel L1 szintű marker a BRAF-inhibitorok szempontjából, de R1 marker az EGFR-inhibitorok szempontjából (1). Jelenleg a RET mutáció/fúzió és a MET-amplifikáció vagy ex14-mutáció csak L3 szintű evidencia tüdőrákban, hasonlóan a HER2-amplifikációhoz vagy -mutációhoz. Megjegyzendő, hogy nem mindegy, hogy HER2-amplifikációs tüdőrákról vagy HER2-mutáns tüdőrákról van szó, mivel az utóbbi esetben a klinikai vizsgálatban HER2-inhibitor, míg HER2-amplifikáció esetében anti-HER2-antitest terápia jöhet szóba, ha a daganatban a fehérje is fokozottan fejeződik ki (IHC2/3) (4).

A vastagbélrákok esetében OncoKB R1 szintű markerek a RAS-mutációk, a BRAF-mutáció R1/L1/TierIA kettős szerepű lehet. Nem kérdéses, hogy az MSI-státusz L1/TierIA marker az immunellenőrzőpont-gátlók alkalmazása szempontjából, illetve az NTRK-fúzió a TRK-inhibitorok szempontjából. A HER2-amplifikáció (de nem a mutáció) szintén L1 szintű marker az anti-HER2-antitest terápia szempontjából. Minden egyéb marker, mint amilyenek az ALK vagy ROS1 fúziós gének vagy a PI3KA-, vagy MET-mutációk csak L3 szintű markerek különféle klinikai vizsgálatokban (5). Két nagy NGS-vizsgálat is zajlott gastrointestinalis daganatok NGS-elemzésével, az egyik szövet- (GI-screen), míg a másik folyadékbiopszia (GOZILA) segítségével. Érdekes volt látni, hogy mindkét vizsgálatban L1 szintű genetikai markert csak 5%-ban találtak, az L3B szintű markerek aránya 25-40% volt. Azt is fontos megjegyezni, hogy ugyanakkor R1 markert sokkal nagyobb arányban találtak (25-40%) (6).

A molekuláris diagnosztika ma már megfelelő technikai színvonalon a folyadékbiopszia esetében is képes úgynevezett sokgénes tesztesztelésre, aminek a jelentősége igen nagy, különösen a CUP-daganatok esetében (ahol nem ismert a primer tumor). Nagyszámú ilyen daganat NGS-vizsgálatával 22%-ban L1, 7%-ban L2 és 17%-ban R1 szintű genetikai markert tudtak azonosítani, ami azt jelenti, hogy mintegy az esetek harmadában lehetett egy adott célzott terápiát indikálni (7).

Az NGS-vizsgálatoknak a legnagyobb jelentősége ritka daganatok esetében van, amelyek esetében nem állnak rendelkezésre nagy prospektív klinikai vizsgá-

latok célzott terápiák alkalmazása szempontjából. A NOMINATOR vizsgálatba 100 ilyen daganatot vontak be és végezték el a főbb onkogének, valamint szuppresszor gének elemzését. A vizsgálatban a daganatok mintegy ötödében lehetett azonosítani L1/2 szintű biomarkert, L3 szintű csak 8% volt, a talált génhibák döntő többsége (29%) hipotetikus jelentőségű marker volt. Természetesen törzskönyvezés hiányában ezek a markerek jobbra L3B kategóriába kerülnek automatikusan (off-label használat) (8).

Összefoglalóan azt lehet megállapítani a hazai gyakorlat szempontjából, hogy a molekuláris leletben szükséges volna jelezni az oncoteam számára a talált marker vagy markerek evidenciaszintjét, hogy ezzel is segítsük a terápiás döntést. Másrészt a hazai molekuláris patológia finanszírozására tekintettel jelenleg csak az L1/2 szintű markerek meghatározása indokolt az adott daganatban, minden más marker meghatározás csak klinikai vizsgálatnak tekintendő.

Másrészt az is megállapítható, hogy a multigénes teszteknek a helye a nagy gyakorlatosságú genetikai eltérések meghatározása után van. Ennek a jelentősége az is, hogy ezeket a sokkal költségesebb vizsgálatokat nem célszerű elhasználni első lépésben, hanem a célzott tesztelésnek kell megelőznie.

Végül a tumoragnosztikus terápiákkal kapcsolatban megjegyzendő, hogy jelenleg csak egy immunterápia-típus és egy célzott terápia van törzskönyvezve ilyen módon (TRK-inhibitorok), így ismerve az adott génhibák eltérő viselkedését a különféle daganatokban célzott terápia során (ALK-fúzió vagy BRAF-mutáció), egyelőre nem lehet és nem szabad eltekinteni a daganat patológiai/szöveti típusától, mint a kezelés egyik legfontosabb meghatározójától (9).

Irodalom

1. Domchek SM, Mardis E, Carlisle JW, Owonikoko TK. Integrating genetic and genomic testing into oncology practice. 2020 ASCO Educational Book, p. 259-63.
2. Puztai L. Deep dive into preoperative HER2 biomarkers. Highlights, ASCO 2020.
3. Li A, Schleicher SM, Andre F, Mitri ZI. Genomic alterations in metastatic breast cancer and its treatment. 2020 ASCO Educational Book, p. e30-e40.
4. Smit EF, Nakagawa K, Nagaka M, et al. Tazumab deruxitecan in patients with HER2 mutated metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2020;38:abstr9504.
5. Salem ME, Puccini A, Tie J. Redefining colorectal cancer by tumor biology. 2020 ASCO Educational Book, p. 147-59.
6. Ohba A, Nakamura Y, Taniguchi H, et al. Utility of circulating tumor DNA versus tumor tissue clinical sequencing. J Clin Oncol 2020;38:abstr3516.
7. Weipert C, Kato S, Saam J, et al. Utility of circulating cell-free DNA analysis in patients with carcinoma of unknown primary (CUP). J Clin Oncol 2020;38:abstr105.
8. Kee D, Kondrashova O, Ananda S, et al. NOMINATOR. Feasibility of genomic testing of rare cancers to match cancer to treatment. J Clin Oncol 2020;38:abstr103.
9. Looney AM, Nawaz K, Webster RM. Tumour-agnostic therapies. Nature Rev Drug Discovery 2020;19:383.

PRECÍZIÓS MEDICINA

Peták István

Dr. Howard A. „Skip” Burris III, az ASCO jelenlegi elnöke, megnyitóbeszédében arról beszélt, hogy a pályája elején a precíziós orvoslás és a molekuláris profilvizsgálatok még csak álmok voltak. A kérdés az, hogy 2020-ra mi valósult meg ebből az álomból és milyen messze vagyunk attól, hogy minden egyes daganatos beteget sikeresen kezeljünk azokkal a célzott kezelésekkel, amelyeket a beteg számára személyre szabottan választottunk ki a beteg daganatát okozó „driver” génhibák ismeretében.

A daganatokért felelős driver genetikai elváltozások megismerésében 2020-ban újabb mérföldkövet értünk el. A Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) nemzetközi projekt több ezer daganat teljesgenomszekvenálása alapján eljutott oda, hogy a daganatok 95%-ában azonosíthatóvá vált legalább egy, de átlagosan három-négy driver gén (1). Tehát az álm ezen része közel van a teljes megvalósuláshoz.

Ennek alapján a már rutinszerűen használt új generációs szekvenáláson (NGS) alapuló, az ismert driver gének kódoló (exonikus) régióira fókuszáló célzott, több száz génes molekuláris profilvizsgálatok az ismert driver genetikai elváltozások 60-70%-át kimutatják (1).

2020-ban a fejlesztések fókuszja az volt, hogy az NGS-vizsgálatok eredményeinek bioinformatikai elemzésének fejlesztésével a pontmutációk mellett ezek a vizsgálatok alkalmasak legyenek a kópiaszám-változások (amplifikációk, allévesztések), a mikroszatellita-vizsgálatok (MSI) és a mutációs terhelés, „tumor mutation burden” (TMB) pontos kiértékelésére is. A pembrolizumab tumortípus-agnosztikus törzskönyvezését idén kiterjesztették az MSI-HIGH daganatok mellett a TMB-HIGH daganatokra is (2). A törzskönyvi leirat többedvonallú alkalmazásra vonatkozik és érdekessége hogy a TMB meghatározást FDA által elismert meghatározáshoz köti. Mivel a TMB (átlagos mutációszám/megabázis [Mb]) meghatározásához minimum 1 Mb szekvenációra van szükség, ezért az ennek megfelelő NGS-alapú multigénpaneles molekuláris profilvizsgálatra szükség lehet minden daganattípusban. Az ASCO 2020-as konferenciáján sok poszter és előadás mutatott be bizonyítékot arra is, hogy az NGS-alapú vizsgálat helyettesítheti a korábbi egyénes kvantitatív vizsgálatokat is (IHC, FISH) az olyan rutinvizsgálatok esetében is, mint a HER2 (3-5).

Az ASCO 2020 konferencián bemutatott vizsgálatok másik fókuszja az volt, hogy a molekuláris profilvizsgálatokat milyen megbízhatósággal lehet alkalmazni liquidbiopszia (LB) esetében. Razelle Kurzrock munkacsoportja (San Diego, Cancer Center) ismeretlen primer daganatos betegek („CUP”) LB-mintáiban 46%-ban mutatott ki 74 génes profilvizsgálat segítségével magas evidenciaszintű (első vagy második szintű) molekuláris gyógyszer-célpontot vagy rezisztenciámutációt (6). A Memorial Sloan Kettering Cancer Center munkatársai

arról számoltak be, hogy metasztatikus nem kissejtes tüdődaganatok LB-mintáiban 56%-ban azonosítottak célpontot 129 génes NGS-panellel (7).

A molekuláris profilvizsgálatok eredményeinek klinikai kiértékelése során a jelenlegi gyakorlat az, hogy minden egyes driverhez egyesével rendelünk hozzá kezelési lehetőségeket (8). Ez a megközelítés az esetek egy részében sikeres lehet, azonban a daganatgenom-elemzések eredménye alapján a legtöbb daganatban nemcsak egy driver gén jelenlétével kell számolnunk, hanem három-négy driverrel egyszerre. Az egyik driver ellen egyébként sikerrel alkalmazható kezelés hatástalan lehet egy másik driver gén jelenlétében. Erre említett példákat a preoperatív HER2-gátló kezelésekkel kapcsolatban emlődaganatok esetében *Pusztai Lajos* az ASCO 2020 virtuális konferencián (9). A metaanalízisben azt találta, hogy ER-negativitás, a HER2 magas amplifikációja és az erős lymphocytainfiltráció kellett a maximális anti-HER2-hatáshoz.

A precíziós onkológiában feladat tehát az, hogy ne egyes gének, hanem az egész molekuláris profil klinikai interpretációja alapján kapjon a beteg személyre szabott célzott kezelést. A driver gének és az általuk aktivált jelutak között rendkívül komplex kapcsolat van, és ezáltal az ezekre ható gyógyszerek közötti választás is rendkívül komplex döntési hálót tesz szükségessé. Ennek megoldására már mesterséges intelligenciát alkalmazó digitális terápitervezésre van szükségünk. Az erre a célra általunk kifejlesztett orvosi informatikai eszköz hatékonyságának klinikai értékelését a SHIVA01 randomizált klinikai vizsgálatban kezelt betegek eredményeinek felhasználásával végeztük el a párizsi Marie Curie Intézet kollaborációban és mutattuk be az idei ASCO-n (10). Megállapítottuk, hogy a klinikai vizsgálatban sikeresen kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban kaptak az informatikai rendszer által magas szinten javasolt célzott gyógyszeres kezelést, és az informatikai rendszer által javasolt gyógyszert kapó betegek progressziómentes túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint azoknak, akik a rendszer által nem javasolt célpontalapú kezelést kaptak (10).

A daganatgenomikai kutatások elértek oda, hogy megközelítőleg tudjuk, hány génhiba felelős átlagosan egy beteg daganatáért, és ezeket a génhibákat a rutin molekuláris profilvizsgálatokkal a legtöbb betegben ki is tudjuk mutatni. Szerencsére újabb, a driver génekre, sőt konkrét mutációkra specifikusan ható, ott célzott gyógyszer került bemutatásra az idei ASCO-n is. Az idei ASCO-n a mesterséges intelligencia is bemutatkozott a diagnosztika, a betegek real-life monitorozása és a mellékhatás-menedzsment területén. A digitális terápitervezés segítségével pedig eljuthatunk oda, hogy a komplex molekuláris profillal rendelkező betegek esetében is egyre inkább sikeres lehet a precíziós orvoslás.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az NVKP_16 Nemzeti Versenyképességi és Kiválósági Program pályázati program NVKP_16-1-2016-0005 projektjének, valamint a Piacvezérelt Kutatás-Fejlesztési és Innovációs program 2019-1.1.1-PIACI-KFI-2019-00367 és 2019-1.1.1-PIACI-KFI-2019-00538 projektjeinek részeként, a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alap támogatásával, finanszírozásában valósult meg.

Irodalom

1. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 2020;578(7793):82-93. DOI: 10.1038/s41586-020-1969-6. Epub 2020 Feb 5.
2. FDA approves pembrolizumab for adults and children with tumor mutational burden high solid tumors. *ASCO Post* 6/17/2020.
3. *Guo-Chun Zhang, Ning Liao, Bo Chen, Jiali Lin, Jianguo Lai, Weikai Xiao, Chong-Yang Ren, Ling-Zhu Wen, Xue Rui Li, Yulei Wang, Kai Li, Li Cao, Minghan Jia, Min Li, Analyn Lizaso, Han Han-Zhang, Hao Liu, Lu Zhang, Jing Liu, Zhou Zhang.* Next-generation sequencing (NGS) identifies a new breast cancer subtype with HER2 low-amplification status as a candidate for targeted therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr 553.
4. *Ning Liao, Rong Feng Song, Fang Qin Xue, Shuirong Zhang, Samuel J Klempner, Lijuan Chen, Kai Wang, Wenjing Wang.* Targeted next generation sequencing to expand HER2 status detection: Implication for newer HER2-directed agents. *Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr1047.
5. *Akram Mesleh Shayeb, Razelle Kurzrock, Shumei Kato.* Comprehensive analysis of HER2 status through genomic, transcription, and translation among 5,305 patients with diverse malignancies. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr3632.
6. *Caroline Weipert, Shumei Kato, Jennifer Saam, Razelle Kurzrock.* Utility of circulating cell-free DNA (cfDNA) analysis in patients with carcinoma of unknown primary (CUP) in identifying alterations with strong evidence for response or resistance to targeted therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr105.
7. *Emily S. Lebow, Yonina R. Murciano-Goroff, Angela Rose Brannon, Ahmet Zehir, Maria E. Arcila, Ryma Benayed, Jamie E. Chaff, Alexander E. Drilon, Mark G. Kris, Daniel Richard Gomez, Pedram Razavi, Jorge S. Reis-Filho, David Randolph Jones, Charles M. Rudin, James M. Isbell, David B. Solit, Marc Ladanyi, Dana Tsui, Michael F. Berger, Bob T. Li.* MSK-ACCESS for noninvasive somatic mutation profiling of lung cancer utilizing circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr3529.
8. *Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, Ng CKY, Bedard PL, Tortora G, Douillard JY, Van Allen EM, Schultz N, Swanton C, André F, Pusztai L.* A frame work to rank genetical terations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scalefor Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29(9):1895-902.
9. *Pusztai L.* A deep dive into preoperative HER2 biomarkers, 2020 ASCO Virtual Scientific Program.
10. *Anna Dirner, Robert Doczi, Peter Filotas, Barbara Vodicska, Edit Varkondi, Dora Tihanyi, Célia Dupain, Nicolas Servant, MaudKamal, Csilla Hegedűs, Richárd Schwab, Christophe Le Tourneau, Istvan T. Valyi-Nagy, István Peták.* Evaluation of a computational decision support system for molecularly targeted treatment planning by the clinical out come data of the randomized trial SHIVA01. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr3642.

EMLŐ ADJUVÁNS KEZELÉSE

Szentmártoni Gyöngyvér

A korai emlőrák terápiája az elmúlt 20 évben olyan fejlődésen ment át, amelynek eredményei látványosak: javuló túlélési adatokat látunk és egyre jobb életminőséget a kezeléseket mellett is. Feladatunk pontosan meghatározni azokat a betegcsoportokat, amelynek tagjai profitálnak a hosszabb, kombinált kezelésekből és azokat is, akiket felesleges túlkezelni.

Adjuváns HER2-ellenes terápia

Az adjuváns trastuzumab bevezetése előtt rossz prognózis jellemezte ezt a betegcsoportot. A kiújulás kockázatának csökkenését látjuk a kettős vagy szekvenciális gátlás bevezetése óta. Az idei ASCO egyik jelentős témája a terápiaszkaláció és -deeszkaláció volt, a HER2-ellenes daganatok standard egyéves taxán-antraciklin és trastuzumabkezeléséhez képest. Tavaly *Hurvitz* és munkatársai mutatták be a neoadjuváns KRISTINE study eredményeit, ahol a T-DM1+pertuzumab versus docetaxel-karboplatin+trastuzumab+pertuzumab (TCHP) kezelést kaptak a betegek, és a pCR-t elért betegek hosszú távú túlélési adatai közel azonosak és kiválóak voltak mindkét karon. Idén az adjuváns KAITLIN vizsgálatot láthattuk, ahol három-négy ciklus AC-kezelés után az egyik karon taxán-trastuzumab-pertuzumab kezelést, míg a másik karon T-DM1 és pertuzumabkezelést kaptak összességében egy évig a HER2-pozitív high risk betegek. Az IDFS tekintetében nem volt különbség a két kar között, a taxán-trastuzumab-pertuzumab kezelés maradhat a standard ellátás része, mellékhatásprofilban volt különbség.

Ma I. stádium esetén a betegeknek műtétet és adjuváns taxán-trastuzumabot javasolunk, II. és III. stádium esetén inkább a neoadjuváns terápia vált a rutinellátás részévé.

Az antraciklinkezelés elhagyása szintén előkerült idén az ASCO-n: Dutch Breast Cancer Research Group hozta a fázis III TRAIN-2 vizsgálatot: HER2-pozitív betegek neoadjuváns taxán-karboplatin kemoterápiája a duális HER2-gátlás mellett FEC-terápiával az egyik karon és a nélkül a másikon. Elsődleges végpont a pCR volt. A hároméves EFS- és OS-adatok mindkét karon kiemelkedőek, 93% feletti. A hároméves utánkötés konklúziója: antraciklin nélkül is jó eredmények a high risk csoportban és kevesebb kardiotoxicitás.

Javier Cortes mutatta be a PHERGAIN vizsgálatot: a terápia optimalizálását neoadjuváns kezelés alatt PET/

CT és korai (két ciklus után) patológiai válasz együttes értékelésével. A többkaros vizsgálatban teljesen kemoterápiamentes kezeléseket is voltak, jó pCR-rátával. Az ehhez hasonló vizsgálatok nemcsak az aktuális terápiválasztásban segíthetnek, hanem az egyes tumorok biológiai viselkedésének megértésében is, a terápia hosszának megválasztásában. Több ehhez hasonló vizsgálatra bizonyára nagy szükség van.

Luminális típusú daganatok

Az endokrin terápia és/vagy kemoterápia kérdése szinte mindig előkerül. A 2020-as ASCO-n *F. Cardoso* mutatta be a MINDACT vizsgálat immáron több mint nyolc éves utánkötési adatait.

Ebben a vizsgálatban a MammaPrint és a hagyományos prediktív és prognosztikus klinikai paraméterek értékelésével kaphattak a betegek kemoterápiát, illetve endokrin terápia. A Clinical high/genomic low risk disease betegek csoportja vagy kemo-, vagy tamoxifen/letrozol kezelést kaptak, ma több mint nyolc éves utánkötésnél is jól vannak kemoterápia nélkül a páciensek. DMFS (distant metastasis free survival) tekintetében nem volt abszolút különbség az 50 év feletti betegcsoportban a kemo- és endokrin terápia között, míg 50 év alattiakban már kimutatható volt egy 5%-os különbség, ezt az előadók azzal magyarázták, hogy vélhetően az elmaradt ovariumszuppresszió okozhatja ezért elsősorban.

A klinikai adatok alapján történő kockázatbecslés kiegészítése molekuláris génvizsgálatokkal az endokrin +/- kemoterápia döntésben segíthet, az endokrin kezelés hosszának megválasztásában, és jelentősen befolyásolja az életminőséget.

Ajánlott irodalom

1. *Harbeck N, et al.* Primary analysis of KAITLIN: A phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab + taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer (EBC). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.500
2. *Anna van der Voort et al.* Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.501
3. *Cortes J, et al.* Chemotherapy (CT) de-escalation using an FDG-PET/CT (F-PET) and pathological response-adapted strategy in HER2(+) early breast cancer (EBC): PHER Gain Trial. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.503
4. *Cardoso F, et al.* MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.506

METASZTATIKUS EMLŐDAGANATOK

Nikolényi Aliz

Az áttétes emlődagánatok kezeléséhez kapcsolódó új eredmények a három molekuláris altípusnak megfelelően összegezhetők, illetve külön tárgyalásra kerül a HER2-negatív áttétes betegek olyan speciális alcsoportja, ahol a PARP-gátlók hatékonyságát vizsgálják.

HER2-pozitív áttétes emlőrák

Az idei ASCO-n három olyan klinikai vizsgálat feltáró analízisének eredményeit ismertették, amelyek új irányít jelentenek a HER2-pozitív áttétes emlődagánatok kezelési algoritmusában, többedvonásban.

Nancy U. Lin prezentálta a HER2 CLIMB klinikai vizsgálat feltáró hatékonysági analízisének eredményeit az agyi áttétes betegcsoportban (1). A vizsgálatban a betegek tucatinibet vagy placebót kaptak a standard trastuzumab+kapecitabin kombináció mellett. A tucatinib egy szelektív orális tirozinkináz-inhibitor. A vizsgálati karon 68%-kal csökkent a központi idegrendszeri progresszió (CNS-PFS) kockázata (HR: 0,32; 95%-os CI: 0,22–0,48; $p < 0,0001$) és 42%-kal a központi idegrendszeri halálozás kockázata (OS HR: 0,58; 95%-os CI: 0,40–0,85; $p=0,005$). Az intracranialis objektív válaszára (47,3%; 95%-os CI: 33,7–61,2 vs. 20,0%; 95%-os CI: 5,7–43,7) és a válasz hossza (6,8 hónap; 95%-os CI: 5,5–16,4 vs. 3,0 hónap; 95%-os CI: 3,0–10,3) megduplázódott a tucatinibkaron. Izolált agyi progresszió lokális ellátását követően a második progresszió kialakulását is késleltette a tucatinib (15,9 hónap vs. 9,7 hónap).

Poszteren mutatták be a DESTINY-Breast01 vizsgálat alcsoport-analízisének eredményeit (2). Ebben az egykarú, nyílt, fázis II klinikai vizsgálatban a betegek 5,4 mg/kg trastuzumab-deruxtecant kaptak, amely egy antitest-gyógyszerkonjugátum. A hatékonyság az összes vizsgált alcsoportban hasonlóan alakult, mint a teljes betegpopulációban, az objektív válaszára (ORR) 46,4–74,5%, és az mPFS 12,3–18,1 hónap tartományban volt az egyes alcsoportokban.

Beutatták a SOPHIA fázis III klinikai vizsgálat legújabb eredményeit (3). A vizsgálatban a trastuzumab+kemoterápia került összehasonlításra a margetuximab+kemoterápia kombinációval olyan betegek esetében, akik legalább két vonalban kaptak már anti-HER2-terápiát áttétes betegségükre. A margetuximab egy HER2-ellenes monoklonális antitest, amelynek Fc része mérnökien tervezett, affinitása az aktiváló CD16A receptorhoz fokozott, míg a gátló CD32B receptorhoz kisebb mértékű. A kemoterápiás partner standard dózisban alkalmazott kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin vagy eribulin lehetett, a vizsgáló orvos döntése alapján. Az alcsoport-analízis eredménye azt mutatta, hogy a margetuximab hatékonysága a választott kemoterápiás

kombinációs partner típusától független, bár az eribulint vagy gemcitabint kapó betegek esetében volt a legalacsonyabb a PFS kockázati arány (HR).

Hormonreceptor-pozitív áttétes emlőrák

Antonio Llombart-Cussac mutatta be a fázis II PARSIFAL klinikai vizsgálat eredményeit, amelyben a ciklindependens kinázinhibitor 4/6 (CDKi) palbociclib optimális endokrin terápiai partnerét keresték endokrin szenzitív betegcsoportban, első vonalban (4). Összesen 486 ER+, HER2- előrehaladott emlődagánatos beteget randomizáltak 1:1 arányban a két vizsgálati karra: palbociclib (P, orális 125 mg/nap három hét/egy hét séma) és fulvestrant (F, 500 mg/nap, 0., 14., 28. napon, majd 28 naponta intramuscularisan) vagy palbociclib és letrozol (L, 2,5 mg/nap per os). Medián 32 hónap utánkövetési idő után a medián PFS 27,9 hónap (95%-os CI: 24,2–33,1) volt a PF-karon és 32,8 hónap (95%-os CI: 25,8–35,9) a PL-karon, a négyéves OS-arány 67,6% vs. 67,5% volt (HR: 1; 95%-os CI: 0,7–1,5, $p=0,986$).

Hope S. Rugo prezentálta a fázis II BYLieve klinikai vizsgálat eredményeit, amely CDKi-terápián következő progresszió után vizsgálja a PIK3 α -gátló alpelisib+fulvestrant kombináció hatékonyságát PIK3CA-mutációt hordozó HR+, HER2- előrehaladott emlődagánatos betegeknek (n=121) (5). Medián 11,7 hónap utánkövetési idő után a vizsgálat elsődleges végpontja teljesült, a hat hónapnál progressziómentes betegek aránya 60,4% volt (95%-os CI: 41,2–59,6). A leggyakrabban \geq grade 3 mellékhatások a hyperglykaemia (28%) és a rash (9%) voltak.

A kérdés, hogy a CDK4/6 gátlóknak mi a legjobb endokrin terápiai partnere (AI vagy fulvestrant) első vonalban, továbbra is nyitott. Az ESR1-mutáció jelenléte kiemelkedő jelentőségű lehet a kérdés megválaszolásában, mivel rezisztenciát okoz aromatázgátlóval szemben, de a szelektív ösztrogénreceptor downregulátorokkal szemben nem. A PADA-1 klinikai vizsgálatban az ESR1-mutáció prognosztikus és prediktív értékét vizsgálják (6). A vizsgálatba endokrin szenzitív HR+, HER2-negatív előrehaladott emlődagánatos betegek részesültek aromatázgátló (AI)+palbociclib kombinációs kezelésben progresszióig. A kezelés megkezdése előtt, majd négy hét múlva és ezt követően kéthavonta keringő szabad DNS (cfDNS) analízis történt az ESR1-mutáció meghatározása céljából. Amennyiben az ESR1-mutáció emelkedését észlelték betegségprogresszió nélkül, a beteg átkerült a vizsgálat második lépcsőjébe, ahol a betegeket randomizálták AI+palbociclib vs. fulvestrant+palbociclib kezelésre. A beválasztásra került 1017 betegből 33 betegnél igazolták ESR1-mutáció jelenlétét. Az ESR1-mutáció jelenléte korrelált a korábbi adjuváns AI-expozícióval. A kezelés megkezdése előtt detektált ESR1-mutáció esetén a PFS szignifikánsan rövidebb volt (26,7 hónap [95%-os CI: 24,1–29,4] vs. 11,0 hónap

[95%-os CI: 8,3–NR]]. A kezelés alatt észlelt gyors ESR1-mutáció-„clearance” jó prognózisra utal, ebben az esetben az AI+palbociclib kombináció megtartja a klinikai aktivitását.

A PEARL fázis III klinikai vizsgálatban AI-terápiára rezisztens menopauzás nőbetegeknél hasonlították össze a palbociclib+endokrin terápia kombinációt kapcitabin-monoterápiával, és analizálták a frissített PFS- és OS-eredményeket az ESR1-mutáció alapján (7). A vizsgálatnak két kohorsza volt, 296 beteget randomizáltak a palbociclib (PAL)+exemesztan (EXE), 305 beteget a palbociclib+fulvestrant (FUL) kohorszba. Medián 22,5 hónap utánkövetési idő után az mPFS 9,6 vs. 7,5 hónap (HR: 1,06 [0,88–1,28], $p=0,522$) volt, a medián OS 30,2 vs. 30,3 hónap (HR: 0,99 [0,78–1,26], $p=0,934$) volt a CAP és a PAL+ET karokon. Az ESR1-mutációt hordozó betegcsoport teljes túlélése szignifikánsan rosszabb volt, mint az ESR1 vad betegcsoporté, a kapott kezelés típusától függetlenül.

Tripla negatív áttétes emlőrák

Számos klinikai vizsgálat van folyamatban tripla negatív áttétes emlődaganatok esetén immunellenőrzőpontgátlókkal és ezek kombinációival, valamint keresik a PARP-gátlók egyéb indikációs lehetőségeit a germinális BRCA- (gBRCA) mutáció mellett.

Ebben az évben bemutatták a KEYNOTE-355 fázis III klinikai vizsgálat eredményeit, amelybe olyan irrezekábilis vagy áttétes tripla negatív emlődaganatos betegeket választottak be, akik előrehaladott betegségük miatt még szisztémás kezelésben nem részesültek és az adjuváns kezelés befejezése óta legalább hat hónap eltelt (8). A vizsgálatba 2:1 arányba randomizálták a betegeket pembrolizumab+kemoterápia és placebo+kemoterápia karra. Kettős elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak: progressziómentes túlélés (RECIST 1.1 szerint vak, független, centrális értékelés) és teljes túlélés a PD-L1 expresszió alapján (CPS ≥ 10 , CPS ≥ 1 , összes beteg). A pembrolizumab+kemoterápia szignifikánsan javította a PFS-t a kemoterápiával szemben CPS ≥ 10 daganatok esetében. Bár a CPS ≥ 1 daganatok esetén nem igazolódott a statisztikailag szignifikáns különbség a progressziómentes túlélésben, a pembrolizumab terápiás hatékonysága fokozódik a PD-L1 expresszió mértékével arányosan. A pembrolizumab+kemoterápia kombinációt a betegek jól tolerálták, új biztonságossági probléma nem merült fel az immunterápia mellett.

HER2-negatív (HR-pozitív vagy tripla negatív) áttétes emlőrák, homológ rekombinációs gén szomatikus vagy germinális mutációval

A SWOG S1416 fázis II klinikai vizsgálat eredményeit Priyanka Sharma mutatta be (9). A vizsgálatba áttétes

tripla negatív és gBRCA1/2 mutációt hordozó, áttétes HER2-negatív emlődaganatos betegeket választottak be és randomizáltak ciszplatin+veliparib vagy ciszplatin+placebo karra. A randomizációt követően a betegeket három kohorszba sorolták: 1. gBRCA1/2 mutációt hordozó betegek; 2. BRCA-szerű daganatok (homológ rekombinációs deficiencia score ≥ 42 vagy sBRCA1/2 mutáció, vagy BRCA1-metiláció, vagy a homológ rekombinációs gének germinális mutációja, kivéve gBRCA1/2 mutáció); 3. nem BRCA-szerű daganatok. A BRCA-szerű daganatok esetében az mPFS-túlélést a veliparib szignifikánsan javította a placebohoz képest, és a teljes túlélés is numerikusan jobbnak bizonyult a veliparib mellett, bár a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns.

A TBCRC 048 fázis II klinikai vizsgálatban az olaparib-monoterápia hatékonyságát vizsgálták olyan áttétes emlődaganatok esetén, ahol vagy a homológ rekombinációs gének germinális mutációja volt azonosítható a gBRCA1/2 kivételével (kohorsz 1), vagy a homológ rekombinációs gének szomatikus mutációja, vagy sBRCA1/2 mutáció (kohorsz 2) volt detektálható (10). A vizsgálat elsődleges végpontja az objektív válaszaráta volt (ORR $\geq 20\%$). Az azonosított mutációk 87%-a PALB2-, sBRCA1/2, ATM- és CHEK2-mutáció volt a beválasztott 54 betegnél. A vizsgálat elsődleges végpontja teljesült, a kohorsz 1-ben ($n=27$) kilenc betegnél (33%) alakult ki parciális regresszió, mind a kilenc parciális regressziót mutató betegnek germinális PALB2-mutációja volt. A kohorsz 2-ben nyolc betegnél (31%) észleltek parciális regressziót, mind a nyolc betegnek sBRCA1/2 mutációja volt. ATM- és CHEK2-mutáció esetén nem észleltek tumorválaszt az olaparib-monoterápia mellett.

Összefoglalás

HER2-pozitív áttétes emlődaganatok esetén az orális TKI tucatinib hatékonynak bizonyult az agyi áttétes betegek csoportjában, klinikailag jelentős központi idegrendszeri túlélési előnnyel. Új hatásmechanizmusú HER2-ellenes terápiák alcsoport-analízisének eredményei biztatóak, a jövőben szelektált betegcsoportokban beilleszthetők lehetnek a terápiás algoritmusba.

Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív áttétes emlődaganatok esetében első vonalban alkalmazott fulvestrant+palbociclib kombináció nem bizonyult hatékonyabbnak, mint a letrozol+palbociclib kombináció. PIK-3CA-mutációt hordozó daganatok esetében az alpelisib+fulvestrant terápia CDKi-terápiát követően is szignifikánsan jobb progressziómentes túlélést eredményez, mint a fulvestrant monoterápia. ESR1-mutáció jelenléte rossz prognózisra utal a kezelési típustól függetlenül.

Tripla negatív áttétes emlődaganatok esetén az immunellenőrzőpont-gátló pembrolizumab hozzáadása a

kemoterápiához klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns progressziómentes túlélési előnyt jelent a CPS ≥ 10 betegpopuláció számára.

A PARP-gátló veliparib hozzáadása a ciszplatin kemoterápiához szignifikánsan javítja a progressziómentes túlélést BRCA-szerű daganatok esetében. A nem gBRCA1/2 mutációt hordozó daganatok esetén a gPALB2 és sBRCA1/2 mutáció jelenléte prediktívnek bizonyult az olaparib-monoterápia effektivitására.

Irodalom

1. Nancy U Lin, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with previously treated HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases (HER2CLIMB). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr1005.
2. Santiago Escrivá, et al. SOPHIA analysis by chemotherapy (Ctx) choice: A phase III (P3) study of margetuximab (M) + Ctx versus trastuzumab (T) + Ctx in patients (pts) with pretreated HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr1040.
3. Shanu Modi, et al. Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive metastatic breast cancer: DESTINY – Breast01 subgroup analysis. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr1036.
4. Antonio Llombart-Cussac, et al. PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr1007.
5. Hope S. Rugo, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr1006.
6. Francois Clement Bidard, et al. Prognostic impact of ESR1 mutations in ER+ HER2- MBC patients prior treated with first line AI and palbociclib: An exploratory analysis of the PADA-1 trial. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr1010.
7. Miguel Martin, et al. Prognostic and predictive value of ESR1 mutations in postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) resistant to aromatase inhibitors (AI), treated with palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) or capecitabine (CAP) in the PEARL study. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr1022.
8. Javier Cortes, et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr1000.
9. Priyanka Sharma, et al. Results of a phase II randomized trial of cisplatin +/- veliparib in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) and/or germline BRCA-associated breast cancer (SWOG S1416). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr1001.
10. Nadine M. Tung, et al. TBCRC 048: A phase II study of olaparib monotherapy in metastatic breast cancer patients with germline or somatic mutations in DNA damage response (DDR) pathway genes (Olaparib Expanded). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr1002.

A NYELŐCSŐRÁK, A GYOMORTUMOROK ÉS A GIST KEZELÉSÉNEK AKTUALITÁSAI

Sipőcz István

Úgy gondolom, hogy csakúgy, mint az elmúlt évben, a napi gyakorlatot egyértelműen megváltoztató eredményről egyik daganatfajtában sem számoltak be, a tavalyi évhez képest jóval kevesebb az újdonság, ebben nyilván szerepet játszanak az ismert körülmények is. Nemcsak az online ASCO-n, hanem a GI ASCO-n elhangzottakból is válogattam.

Nyelőcsőrákban két nagyobb vizsgálatot ismertettek, az egyik a GI ASCO-n előadott ARTDECO (holland) study, ahol a definitív radiokemoterápia esetében a dóziseszkáláció lehetőségét vizsgálták. A study negatív lett, két éven belül ez a második negatív vizsgálat, így kimondhatjuk, hogy ebben a betegcsoportban a dóziseszkálációnak nincs helye, a hagyományos 50,4 Gy a standard (1). A másik ismertetett vizsgálat az RTOG 1010 study, ahol HER2-pozitív nyelőcső-adenocarcinómák neoadjuváns radiokemoterápiás kezelésébe próbálták integrálni a trastuzumabot (2). A vizsgálat szintén eredménytelennek bizonyult, a hagyományos sémához adott trastuzumab nem emelte meg a túlélési eredményeket. A fenti két negatív vizsgálat alapján kijelenthetjük, hogy nyelőcsőrákban a tavalyi standardokhoz képest változás nincs.

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

Gyomorrákban közölték a legtöbb újdonságot, az ASCO GI-n két nagy betegszámú randomizált vizsgálat közöltek, az egyik a JAVELIN gastric 100 study, ahol gyomortumor első vonalbeli kezelésében indukciós kemoterápiát követően nem progrediáló betegekben az avelumab fenntartó kezelést (tehát immunterápiát) hasonlították össze a tovább adott kemoterápiával. A vizsgálat negatív lett mind a randomizált, mind a PDL-1-pozitív populációban, így a fenntartó avelumabterápia a gyomorrák első vonalbeli kezelésében nem jön szóba (3). A másik vizsgálat egy ázsiai, nagy betegszámú sebészeti vizsgálat, az EXPEL study, ahol a peritoneális lavage hatékonyságát próbálták igazolni, ez sem sikerült, a műtéthez hozzáadott lavage nem javította az eredményeket, marad a standard sebészeti ellátás (4). Az ASCO-n a perioperatív kezeléshez hozzáadott célzott terápiák hatékonyságáról két vizsgálatot is ismertetett *al-Batran* munkacsoportja, HER2-pozitív esetben trastuzumab-pertuzumabot adtak hozzá a klasszikus FLOT-hoz, ez a PETRARCA study, a másik HER2-negatív daganatokban a RAMSES vizsgálat, ahol ramucirumabbal egészítették ki a perioperatív FLOT-kezelést. A PETRARCA fázis II vizsgálat, bár kis betegszámmal, de

nagyon jó eredményeket hozott, a patológiai komplett remissziós ráta sokkal magasabb volt, a túlélésbeli eredmények pedig jelentősen javultak, ezek alapján nagy valószínűséggel a kettős HER2-gátlás helyet kaphat a HER2-pozitív daganatok perioperatív kezelésében (5). A RAMSES vizsgálat eredményei nem ilyen meggyőzőek, azonban a magas R0 reszekciós arány miatt a kombináció fázis III vizsgálatát mégis tervezik (6). A fentiekén kívül a korábban már közölt és negatív eredménnyel zárult KEYNOTE-061 vizsgálat hosszú távú eredményeit is ismertették. További két év után sem változott a kép, a pembrolizumab nem bizonyult hatékonyabbnak a paclitaxelnél gyomortumor másodvonalbeli kezelésében, azzal a kivétellel, ha a PDL-1-szint nagyon magas volt, akkor javultak az eredmények (bár nem sokkal) (7). Gyomortumorban a fentiek alapján HER2-pozitív tumorok perioperatív kezelésében kettős gátlás (trastuzumab+pertuzumab) hozzáadása a FLOT-hoz jelentősen javítja az eredményeket, a későbbiekben ez megváltoztathatja a napi gyakorlatot, de jelenleg a tavalyihoz képest a gyomorrák kezelésében sem számolhatunk be változástól.

Érdekes módon a GIST kezelésében két közlemény is napvilágot látott az ASCO-n, az egyik a magas rizikójú GIST adjuváns kezelésében az egy évig és a három évig adott imatinib hatékonyságát összehasonlító SSGXVII/AIO vizsgálat 10 éves utánkötésének eredményeit mutatta be. A hároméves kezelés 50%-kal csökkentette a halálozás esélyét az egyéveshez képest, ami fantasztikus eredmény (8). A másik, MSKCC által közölt fázis II vizsgálat a MEK/MAPK gátló binimetinib és az imatinib kombinációját vizsgálta GIST első vonalbeli kezelésében. Reményt keltőek az eredmények, a historikus monoimatinib-eredményeknél jobbak, fázis III vizsgálat jövőbeni indítása valószínű (9). Magas rizikójú GIST-ben a hároméves adjuváns imatinib alkalmazása a fentiek alapján mindenképp indokolt lenne, kérdés, a finanszírozó mit gondolna erről.

Irodalom

1. Maarten C.C.M. Hulshof, Debby Geijssen, Tom Rozema et al. A randomized controlled phase III multicenter study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer: ARTDECO study. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl4):abstr281.
2. Howard Safran, Kathryn A. Winter, Dennis A. Wigle et al. Trastuzumab with trimodality treatment for esophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression: NRG Oncology/RTOG 1010. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr4500.
3. Markus H. Moehler, Mikhail Dvorkin, Mustafa Ozguroglu et al. Results of the JAVELIN Gastric 100 phase 3 trial: avelumab maintenance following first-line (1L) chemotherapy (CTx) vs continuation of CTx for HER2- advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC) *J Clin Oncol* 2020;38(suppl4):abstr278.
4. Jimmy Bok Yan So, Jiafu Ji, Sang Uk Han et al. Extensive peritoneal lavage after curative gastrectomy for gastric cancer study (EXPEL): An international multicenter randomized controlled trial *J Clin Oncol* 2020;38(suppl4):abstr279.

5. Ralf Dieter Hofheinz, Georg Martin Haag, Thomas Jens Ettrich et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PET-RARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr4502.
6. Salah-Eddin Al-Batran, Ralf Dieter Hofheinz, Harald Schmalenberg et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion – A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr4501.
7. Charles S. Fuchs, Mustafa Özgüroglu, Yung-Jue Bang et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC): Update from the phase III KEYNOTE-061 trial. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr4503.
8. Heikki Joensuu, Mikael Eriksson, Kirsten Sundby Hall et al. Three versus one year of adjuvant imatinib for high-risk gastrointestinal stromal tumor (GIST): Survival analysis of a randomized trial after 10 years of follow-up *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr11503.
9. Ping Chi, Li-Xuan Qin, Ciara Marie Kelly et al. A phase II study of MEK162 (binimetinib [BINI]) in combination with imatinib in patients with untreated advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr11508.

MÁJ, PANCREAS

Torday László

Epeúti tumorok

Egy randomizált fázis II klinikai vizsgálatban 114, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus epeúti tumoros beteget randomizáltak első vonalbeli gemcitabin/ciszp latin kezelést követően adott másodvonalas mFOLFIRI és mFOLFOX karokra. A két kezelési modalitás között sem a válaszártában, sem a betegségkontroll-rátában, sem az mPFS-ben, sem pedig az mOS-ben nem volt különbség. Az eredmények alapján az mFOLFIRI is megfelelő kezelési opció lehet ebben a terápiás helyzetben (1).

Pancreasrák

A SWOG S1505 vizsgálatban reszekábilis, előzetesen kemoterápiát nem kapott pancreascarcinomás betegeket randomizáltak mFOLFIRINOX, illetve gemcitabin/nab-paclitaxel perioperatív karokra. A reszekabilitást pontosan meghatározott, képkalkító eljárásokkal meghatározott kritériumrendszer szerint definiálták. 102 beteg beválasztása után a kétéves OS mindkét karon messze alatta maradt a targetnek (43,1% vs. 46,9%), amelyet 58%-ban határoztak meg a historikus 40%-hoz képest. Az R0, a nyirokcsomó-negatív reszekciók és a teljes eltávolított nyirokcsomók számát tekintve a két kezelés egyenértékűnek bizonyult, míg a Gem/nab-P

kezelés esetén numerikusan magasabb volt a komplett, illetve a major patológiai válaszok aránya, és a DFS is. A posztoperatív kezeléseket a karokon 56, illetve 55%-ban lehetett csak megadni. A fentiek alapján a reszekábilis pancreastumorkok perioperatív kezelésével kapcsolatban további vizsgálatok szükségesek (2).

Az ESPAC-5F vizsgálatban borderline reszekábilis pancreastumorban szenvedő betegek neoadjuváns kezelési modalitásait hasonlították össze. 90 beteget négy karra randomizáltak: upfront sebészet, gemcitabin/kapecitabin, FOLFIRINOX és kemoradioterápia (CRT: 28 × 1,8 Gy+kapecitabin). A borderline reszekabilitást centrálisan, pontosan leírt kritériumok szerint határozták meg. Bár az R0/R1 reszekációs rátákat a neoadjuváns kezeléseket nem befolyásolták, de az OS a neoadjuváns kezelése hatására jelentősen javult (egyéves OS: 42% vs. 77%). A vizsgálat adatai alapján a borderline reszekábilis pancreascarcinómák esetén mindig gondolni kell a neoadjuváns kezelés lehetőségére (3).

Egy retrospektív analízis a neoadjuváns kezelés szignifikáns OS-előnyt mutatott reszekábilis pancreastumorkok esetén is (648 nap vs. 884 nap) (4).

Az APACT vizsgálat (adjuváns Gem vs. Gem/nab-P) hosszú távú utankövetési eredményei szerint sem realizálódott OS-előny az experimentális karon (5), míg az ESPAC-4 vizsgálatban (adjuváns Gem vs. GemCap) a GemCap detektált OS-előnye szignifikáns maradt (6).

A BIBABRAX vizsgálat szerint a Gem/nab-P kezelés idősebb (70 év feletti) metasztatikus vagy lokálisan előrehaladott pancreastumoros betegek kezelése esetén is biztonságos és jó OS-eredményt adó kezelés (7).

Egy retrospektív koreai vizsgálat adatai alapján (n=378) a másodvonalas FOLFIRINOX és a liposomás irinotekán (nal-IRI) metasztatikus pancreastumor esetén az ORR, a PFS és az OS tekintetében nem különbözik egymástól, de májmetasztázisok megléte esetén a FOLFIRINOX szignifikáns PFS- és OS-előnyt mutat (8).

Egy francia, 321, előrehaladott pancreastumoros betegen elvégzett prospektív vizsgálat szerint a FOLFIRINOX kezelés deeszkálálható, ha a beteg a kezelés alatt nem progrediál, az elért OS- és PFS-eredmények nem romlottak. Fenntartó kezelésként a FOLFIRI-hez hasonló eredményt ad a csak fluoropirimidinbázisú kezelés (9).

Hepatocellularis carcinoma

Az irreszekábilis vagy metasztatikus hepatocellularis carcinoma (HCC) első vonalas kezelési lehetőségek sorába belépett a donafenib, amelyet szorafenibbel szemben teszteltek 668 betegen egy kínai fázis III-as vizsgálatban. A zömében HBV-infekció talaján kialakult HCC-ben (~90%) szenvedő betegeken a donafenib szignifikánsan jobb mOS-t (12,1 vs. 10,3) adott, mint a szorafenib, de PFS-, ORR- vagy DCR-előny nem realizálódott (10).

Az apatinibet (egy újabb VEGFR2-gátló) egy szintén kínai fázis III-as klinikai vizsgálatban, 393 betegen tesztel-

ték placebóval szemben, másodvonalban, előrehaladott HCC kezelésére. Fontos kiemelni, hogy a beválasztott betegek túlnyomó többsége ebben a vizsgálatban is HBV-infekció talaján kialakult HCC-ben szenvedett, s csak körülbelül 40%-uk kapott előzetesen szorafenibkezelést. Az apatinib szignifikánsan növelte az ORR-t, a DCR-t, a PFS-t és az OS-t is, de előzetes szorafenibkezelés esetén nem mutatott hozzáadott benefíciumot (11).

A fentiek alapján a donafenib az ICI+VEGF TT kombinációra nem alkalmas, HBV-eredetű HCC kezelésében játszik majd szerepet, míg az apatinib elsősorban a hasonló, de első vonalban kemoterápiát kapott betegcsoport kezelésére lesz javasolt.

A STUDY 22 vizsgálatban az anti-CTLA-4 tremelimumab és az anti-PD-L1 durvalumab immuncheckpoint-inhibitorok kombinációit vizsgálták az irreszekábilis HCC első vonalas kezelésében. A több részből felépülő vizsgálat során 75 beteg nagy dózisú egyszeri tremelimumab boost és durvalumab kombinációt (T300+D), 104 beteg csak durvalumabot (D), 69 beteg tremelimumabot (T), míg 84 beteg négy alkalommal kis dózisú tremelimumab boostot, majd fenntartó durvalumabot (T75+D) kapott. A leghosszabb mOS (18,73 hónap) a T300+D karon volt, ezen a karon volt a legnagyobb a 12 és a 18 hónapos OS-ráta is (60,3% és 50%). Ezen a karon volt a legmagasabb ORR is (24%), egy CR-rel. A rendkívül biztató adatok validálása a HIMALAYA fázis III klinikai vizsgálatban történik (12).

A nem reszekábilis HCC első vonalas kezelésében közlésre kerültek a lenvatinib-pembrolizumab kombinációt vizsgáló fázis Ib vizsgálat első adatai, amelyek szerint 100 betegen a kombináció az eddig látott legmagasabb, 22,0 hónapos OS-t adta (13).

Reszekábilis HCC miatt perioperatív nivolumabot és ipilimumab/nivolumab kombinációt kapó betegeknek (n=21) 24%-ban láttak patológiailag komplett választ (pCR), míg 16%-ban major nekrozist (14).

Az IMBrave150 vizsgálatban az atezolizumab/bevacizumab karon (n=336), a kombinációt első vonalban kapó nem reszekábilis HCC-s betegeknek a 27%-os ORR mellett 18 CR-t detektáltak. A szorafenibkaron az ORR 12% volt, komplett remisszió nélkül (15).

Egy kínai vizsgálatban a kínai fejlesztésű anti-PD-1 penpulimabot kombinálták a kínai fejlesztésű anlotinibbel egy 31, előrehaladott HCC-s beteget beválasztó fázis Ib/II-es vizsgálatban. Az ORR 24%, a DCR 84% volt (16).

Irodalom

1. Kim JW, Suh KJ, Kim J-W, et al. A randomized phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. JCO 2020;38(15suppl):4603.
2. Sohal D, Duong MT, Ahmad SA, et al. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mFOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). JCO 2020;38(15suppl):4504.

3. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *JCO* 2020;38(15suppl):4505.
4. Liu F, Mirsky M, Wu S, et al. Survival outcomes of patients with resectable pancreatic cancer treated with upfront surgery versus neoadjuvant chemotherapy: A retrospective tertiary care center experience. *JCO* 2020;38(15suppl):4623.
5. Reni M, Riess H, O'Reilly EM, et al. Phase III AFACT trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P + Gem) versus gemcitabine (Gem) alone for patients with resected pancreatic cancer (PC): Outcomes by geographic region. *JCO* 2020;38(15suppl):4515.
6. Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *JCO* 2016;34(18suppl):LBA4006.
7. Battle JF, Fernandez MJ, Macarulla T, et al. Phase II clinical trial of nab-paclitaxel plus gemcitabine in elderly patients with previously untreated locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: BIBABRAX study. *JCO* 2020;38(15suppl):4615.
8. Chon H, Park HS, Kang B, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil/leucovorin versus FOLFIRINOX as the second-line chemotherapy for patients with metastatic pancreatic cancer: Multicenter study of the Korean Cancer Study Group (KCSG). *JCO* 2020;38(15suppl):4624.
9. Chevalier H, Vienot A, Lièvre A, et al. FOLFIRINOX de-escalation in advanced pancreatic cancer (aPC): A multicenter real-life study. *JCO* 2020;38(15suppl):4639.
10. Bi F, Qin S, Gu Si, et al. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicenter phase II/III trial. *JCO* 2020;38(15suppl):4506.
11. Li Q, Qin S, Gu S, et al. Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study. *JCO* 2020;38(15suppl):4507.
12. Kelley RK, Sangro B, Harris WP, et al. Efficacy, tolerability, and biologic activity of a novel regimen of tremelimumab (T) in combination with durvalumab (D) for patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *JCO* 2020;38(15suppl):4508.
13. Zhu AX, Finn RS, Ikeda M, et al. A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *JCO* 2020;38(15suppl):4519.
14. Kaseb AO, Cao HST, Mohamed YI. Final results of a randomized, open label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC. Final results of a randomized, open label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable. *HCC* 2020;38(15suppl):4599.
15. Finn RS, Qin S, Ikeda M. Complete responses (CR) in patients receiving atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in IMbrave150: A phase III clinical trial for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Final results of a randomized, open label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable. *HCC* 2020;38(15suppl):4596.
16. Jiao SC, Bai L, Dong J. Clinical activity and safety of penpulimab (Anti-PD-1) with anlotinib as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Final results of a randomized, open label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable. *HCC* 2020;38(15suppl):4592.

VASTAGBÉLDAGANATOK

Lakatos Gábor

A szokatlan körülmények ellenére fontos, a rutin klinikai gyakorlatot lényegesen módosító eredmények hangzottak el az ASCO 2020. évi virtuális kongresszusán vastagbélrák vonatkozásában.

A lokálisan előrehaladott rectumrák ellátásában jelentős előrelépések történtek az elmúlt 40 év során. Igaz ez a képkalkító diagnosztikára, a sebészi, sugár- és szisztémás kezelésre egyaránt. A legnagyobb kihívás a távoli metasztázisok megelőzését jelenti, számos vizsgálatban keresik az eredmények további javításának megfelelő módját. A RAPIDO vizsgálatba olyan, rectumrákban szenvedő betegeket vontak be, ahol az elvégzett MR-vizsgálat legalább egy, a magasabb kockázatot jelző eltérést mutatott (1). A kontrollkaron hagyományos radiokemoterápiát alkalmaztak, majd műtétet végeztek, amit adjuváns kemoterápia követett. A kísérleti karon 5 × 5 Gy rövid kurzusú sugárkezelést alkalmaztak, azt követően 6/9 ciklus CAPOX/FOLFOX kezelést, majd reszekciót (TME) végeztek. A vizsgálat elsődleges végpontja a disease related treatment failure (DrTF) volt, ami az alábbi eseményeket foglalta magában: távoli áttét, helyi kiújulás, új primer CRC, kezeléssel összefüggő halál. A kísérleti karon szignifikáns előnyt láttak az elsődleges végpont (DrTF három évnél), a distalis metasztázisok aránya és a patológiai komplett remisszió (pCR) tekintetében, ugyanakkor a teljes túlélésben nem volt különbség a karok között. A szerzők a kezelési stratégiát új standard kezelési lehetőségnek jelölték meg, amely az NCCN-útmutató legfrissebb ajánlásában is helyet kapott.

További klinikai vizsgálatokban értékelték a teljes neoadjuváns (TNT) kezelés eredményességét; a PRODIGE-23-ban FOLFIRINOX kemoterápiát alkalmaztak a radiokemoterápia mellett (2). Az OPRA vizsgálatban a teljes neoadjuváns ellátást követően nem operatív, úgynevezett watch&wait stratégiát valósítottak meg azoknál, akiknél klinikai komplett remisszió volt elérhető. A betegek jelentős arányban alkalmasak voltak a nem operatív ellátásra és kedvező hároméves betegségmentes túlélési eredményt láttak. Úgy tűnik, hogy a szervmegtartás szempontjából a sugárkezelést követően alkalmazott konszolidációs kezelés hatékonyabb, mint az indukciós kemoterápia (3).

A colontumor reszekcióját követő adjuváns ellátás hosszát illetően az elmúlt években részletes vita bontakozott ki az IDEA vizsgálat eredményei alapján. Az idei kongresszuson a vizsgálat végső adatelemzését mutatták be, ezen belül az öt éves túlélési mutatókról is beszámoltak. Az alkalmazott protokollt és a betegség kockázati besorolását is figyelembe vevő elemzés kapcsán ki kell emelni, hogy a túlélés 3-as stádiumú betegség esetén kedvező volt (DFS öt évnél: 83%). Az esetek többségében

a három hónapos oxaliplatintartalmú kezelés elegendő lehet, bizonyos helyzetekben (FOLFOX kemoterápia és magasabb kockázati csoportba sorolt betegség) ugyanakkor a beteggel történt részletes egyeztetés szükséges az esetleges kisfokú hatékonyságvesztésről. A mellékhatások, ezen belül a neurotoxicitás aránya jelentősen kedvezőbb a rövidebb kezelés mellett (4).

Fontos kérdés, hogy hogyan lehet jobban szelektálni a betegeket az adjuváns kezelésre, amelyben a keringő tumor-DNS-meghatározás jelentős segítséget nyújthat. Az aktuálisan bemutatott, Signatera teszttel elvégzett vizsgálat azt mutatta, hogy a keringő tumor-DNS műtetet követő pozitív eredménye előrevetíti a betegség kiújulását és kedvezőtlen prognózissal társul. A molekuláris relapsus és a radiológiai kiújulás között eltelt idő meghaladta a nyolc hónapot. Továbbra sem egyértelmű azonban, hogy a vizsgálat eredménye hogyan befolyásolná pontosan a terápiás döntési folyamatot a klinikai gyakorlatban (5).

Az újabb eredmények alapján kijelenthető, hogy a colorectalis rák célzott kezelése egyre inkább személyre szabottá válik. A Destiny-CRC01 vizsgálat felhívta a figyelmet arra, hogy a HER2 a vastagbélrák fontos driver eltérése, és a HER2-gátló kezelés eredményes lehet kimutatható mutáció esetén (6). Előkezelt, BRAF V600E-mutáns betegségben új, BRAF-gátló (encorafenib) és EGFR-gátló (cetuximab) kombinált kezelést alkalmazását fogadta be az FDA a BEACON vizsgálatban látott kedvező eredmények alapján (7). Biztató hatékonyságot láttak a KRAS G12C direkt inhibitorával (AMG 510) elvégzett újabb vizsgálat során is colorectalis carcinómában (8). Az eredmények további megerősítésére második fázisú vizsgálat van folyamatban.

Számos korábbi adat alapján a DNS hibajavító rendszerének hibás működése esetén az immunterápia hatékonysága várható. A KEYNOTE-177 vizsgálat MSI-H betegcsoport első vonalú kezelés során vetette össze a pembrolizumab alkalmazását a jelenlegi standard kemoterápiás és kemobiológiai kezelésekkal (9). A vizsgálat jelentős előnyt jelzett a pembrolizumabkaron a progressziómentes túlélés terén, ezzel egy időben a fellépő mellékhatások is jóval kedvezőbbek voltak az immunterápia mellett. Mindezek alapján a pembrolizumab új standard terápiának tekinthető az MSI-H betegcsoportban. Meg kell ugyanakkor jegyezni, hogy a betegek csaknem 30%-a nem reagált az immunterápiára, további vizsgálatok szükségesek a rezisztencia okának tisztázására. Nem egyértelmű az sem, hogy milyen kezelés választandó tünetes vagy rosszabb általános állapotú betegek esetén.

Irodalom

1. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. 4006 Journal of Clinical Oncology 2020;38(15suppl):4006. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.

2. Conroy T, Lamficheh N, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. Journal of Clinical Oncology 2020;38(15suppl):4007. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4007
3. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. Journal of Clinical Oncology 2020;38(15suppl):4008. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4008
4. Sobrero AF, Andre T, Meyerhardt JA, et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration. Journal of Clinical Oncology 2020;38(15suppl):4004. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4004
5. Tarazona N, Henriksen TV, Carbonell-Asins JA, et al. Circulating tumor DNA to detect minimal residual disease, response to adjuvant therapy, and identify patients at high risk of recurrence in patients with stage I-III CRC. Journal of Clinical Oncology 2020;38(15suppl):4009. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4009
6. Siena S, Bartolomeo M, Singh Raghav KP, et al. A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01. Journal of Clinical Oncology 2020;38(15suppl):4000. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4000
7. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). Journal of Clinical Oncology 2020;38(4suppl):8. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.8
8. Fakih M, Desai J, Kuboki Y. Code Break 100: Activity of AMG 510, a novel small molecule inhibitor of KRASG12C, in patients with advanced colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology 2020;38(15suppl):4018. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4018
9. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. Journal of Clinical Oncology 2020;38(18suppl). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA4

VESE- ÉS HÚGYHÓLYAGDAGANATOK

Vajdics Tímea

Az idei ASCO-kongresszuson a vesedaganatok témakörében nem került ismertetésre olyan új fázis III vizsgálat, amely a korábbiakhoz képest áttörő jelentőségű lett volna, a KEYNOTE-426 vizsgálatnak ismertették a hosszabb utánkötési eredményeit (1). Ezen vizsgálat alapján az NCCN első vonalban javasolja a pembrolizumab+axitinib kombinációját metasztatikus világos sejtes vesedaganatoknál minden rizikócsoportban. A hosszabb távú utánkötéssel is igazolták azt, hogy a progressziómentes túlélésben, teljes túlélésben és terá-

piás válaszban is szignifikánsan előnyösebbnek (OS: HR 0,68; PFS: HR, 0,71, ORR: 60,2%; $p < 0,001$) mutatkozott ennek a kombinációnak az alkalmazása a sunitinibbel szemben. Az immunterápiák kombinációja (nivo+ipi) első vonalban szintén erős evidenciával szerepel a nemzetközi ajánlásokban. Bemutatásra került egy fázis II vizsgálat, amelyben az első vonalas immunterápia intenzifikációjának hatékonyságát vizsgálták (2) metasztatikus terápianív világos sejtes veseráknál. A betegek kezdetben nivolumab-monoterápiát kaptak, majd progresszió után az úgynevezett „salvage” nivo+ipi kombinációval folytatták a kezelést. Ez a kezelési stratégia azonban nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, a „salvage” terápia után komplett remisszió nem alakult ki és alacsony volt a részleges remissziót elért betegek aránya (13,%) is. Ahogy az első vonalas kezelésre vonatkozó ajánlások megváltoztak az elmúlt években, egyre sürgetőbb annak a kérdésnek a tisztázása, hogy másodvonalban milyen kezelés javasolt azoknál, akik első vonalas immunterápiára progrediáltak. Egy fázis II vizsgálatban (3) a lenvatinib+pembrolizumab kombinációjának hatékonyságát vizsgálták olyan betegeknél, akik első vonalban PD1- vagy PDL1-gátló kezelésben részesültek. A vizsgálat jó eredményeket mutatott, magas terápiás választ értek el ezzel a kombinációval (ORR: 55%), a mellékhatások közül főleg a lenvatinibbel összefüggő mellékhatások domináltak. A ritkább szövettani típusú papillaris carcinoma esetében kevesebb klinikai vizsgálat áll rendelkezésünkre, az NCCN jelenleg a sunitinibet ajánlja első vonalban ebben a csoportban. Ennél az altípusnál megfigyelték a MET driver mutáció gyakoribb előfordulását. A konferencián ismertettek egy fázis III vizsgálatot (SAVOIR), amelyben egy MET-gátlót (savolitinib) hasonlították össze a sunitinibbel (4). Az eredmények azt mutatták, hogy a MET-gátló terápia előnyösebbnek bizonyult a sunitinibbel szemben, jobb progressziómentes és teljes túlélést értek el vele és lényegesen kevesebb súlyos mellékhatás jelent meg, mint a sunitinibbel kezelt betegeknél (41% vs. 82%). A vesedaganatok egy része örökítő formában jelenik meg, a von Hippel-Lindau-szindróma esetében 25-60%-ban alakul ki vesedaganat, ami a mortalitás fő okát jelenti. VHL-gén-asszociált vesedaganatok kezelésében egy új molekuláris célpont, a HIF2-alfa ellen kifejlesztett gátlószer (MK-6482) jelent meg, az MK-6482, amellyel ígéretes eredményeket értek el. Ebben a fázis II vizsgálatban a vesedaganatok vonatkozásában a terápiás válasz 27,9% volt, valamint a vesedaganatos laesiók mellett a nem veseeredetű (elsősorban központi idegrendszeri) daganatos elváltozások is jó regressziót mutattak (5). A húgyhólyagdaganatok kezelésében a legnagyobb jelentőségű idén az elhangzott vizsgálatok között *Javelin Bladder 100* fázis III vizsgálat (6) eredményeinek az ismertetése volt. A vizsgálatban előrehaladott hólyagdaganatoknál a standard első vonalas kemoterápiát követően fenntartó immunterápiát (atezolizumab) alkalmaztak, amellyel klinikailag nőtt a teljes túlélés (21 vs. 14 hónap, $p < 0,001$). Feltehetően ez a közeljövőben meg fogja változtatni az eddigi klinikai gyakorlatot. Az izominvazív hólyagdaganatok

kezelésében radikális cystectomiát megelőzően javasolt a neoadjuváns kemoterápia alkalmazása, azonban az adjuvánsan alkalmazott kemoterápia hatékonyságáról megoszlanak a vélemények. Az IMvigor010 fázis III vizsgálatban (7) arra a kérdésre keresték a választ, hogy radikális cystectomiát követően adjuváns atezolizumab-kezeléssel növelhető-e a betegségmentes túlélés. A vizsgálat negatív eredménnyel zárult, az adjuváns atezolizumab alkalmazása nem javította a betegségmentes túlélést, és ugyanakkor magas volt az immunterápiával összefüggő mellékhatások előfordulása. Ezzel szemben viszont immunterápia neoadjuváns alkalmazásával jó eredményeket értek el a platinakezelésre nem alkalmas betegeknél. Egy fázis II vizsgálatban cystectomiára jelölt betegeknél pembrolizumab+gemcitabin kombinációjával magas patológiai komplett remissziót értek el (8). A bemutatott eredmények alapján ez egy ígéretes kezelési lehetőségnek tűnik. Fontos megjegyezni, hogy a húgyhólyagdaganatok másodvonalas kezelésében az immunterápia mellett megjelent egy célzott terápia, az FGFR-gátló erdafitinib (az FDA engedélyezte 2019-ben), az idei kongresszuson ismertették a törzskönyvező vizsgálat (9) frissített adatait, amely alapján a betegek 31%-a hosszú távon (>12 hónap) reagált a kezelésre.

Irodalom

1. Elizabeth R. Plimack, Brian I. Rini, Viktor Stus, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426. Abstract 5001
2. Michael B. Atkins, Opeyemi Jegede, Naomi B. Haas, et al. Phase II study of nivolumab and salvage nivolumab+ipilimumab in treatment-naïve patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (HCRN GU16-260). Abstract 5006
3. Chung-Han Lee, Amishi Yogesh Shah, James J Hsieh, et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). Abstract 5008.
4. Toni K. Choueiri, Daniel Yick Chin Heng, Jae-Lyun Lee, et al. SAVOIR: A phase III study of savolitinib versus sunitinib in pts with MET-driven papillary renal cell carcinoma (PRCC). Abstract 5002.
5. Eric Jonasch, Frede Donskov, Othon Iliopoulos, et al. Phase II study of the oral HIF-2 α inhibitor MK-6482 for Von Hippel-Lindau disease associated renal cell carcinoma. Abstract 5003.
6. Thomas Powles, Se Hoon Park, Eric Voog, et al. Maintenance avelumab+best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. Abstract LBA1.
7. Maha H. A. Hussain, Thomas Powles, Peter Albers, et al. IMvigor010: Primary analysis from a phase III randomized study of adjuvant atezolizumab (atezo) versus observation (obs) in high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). Abstract 5000.
8. Hristos Z. Kaimakliotis, Nabil Adra, William Kevin Kelly, et al. Phase II neoadjuvant (N-) gemcitabine (G) and pembrolizumab (P) for locally advanced urothelial cancer (laUC): Interim results from the cisplatin (C)-ineligible cohort of GU14-188. Abstract 5019.
9. Arlene O. Siefker-Radtke, Andrea Necchi, Se Hoon Park, et al. ERDAFITINIB in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Long-term outcomes in BLC2001. Abstract 5015.

UROONKOLÓGIAI DAGANATOK, PROSZTATADAGANAT

Maráz Anikó

Nem metasztatikus hormonérzékeny, kasztrációszenzitív prosztatatarák (nmCSPC)

Shore [5602. absztrakt] ismertette a HERO trial-t. A 48 hetes, fázis III vizsgálatban 934 hormonérzékeny, előrehaladott prosztatatarákban szenvedő betegnél 2:1 arányban kétféle androgénprivációs terápiát (ADT) hasonlítottak össze, 120 mg relugolix per os gonadotropin releasing hormon (GnRH) antagonistát és leuprolid-acetát három hónapos GnRH-agonista depó injekciót; és elsődleges végpont a tesztoszteron (T) kasztrációs szintű (<50 ng/dl) 48 hetes szuppressziója volt. A relugolix a negyedik napon elérte a kasztrációs T-szintet, 48 hét alatt a leuproliddal szemben jobb haszonnal eredményezte a tartós T-szuppressziót, a kezelés megszakítása után gyorsabb T-normalizálódást okozott. Súlyos cardiovascularis esemény (MACE) gyakorisága 50%-kal alacsonyabb volt a relugolix mellett, más toleranciaprofilok hasonlóak voltak [1].

A relugolix új standarddá válhat az előrehaladott prosztatatarákban szenvedő betegek T-szuppressziójában.

Practice-changing? Igen! Az első orális GnRH-antagonista, gyors tesztoszteronszuppressziós hatással

Metasztatikus kasztrációszenzitív prosztatatarák (mCSPC)

Az áttétes stádiumú hormonérzékeny betegek ADT-kezelése melletti docetaxel (különösen nagy volumenű betegségben; CHAARTED-2014), abirateron (ABI) (magas rizikójú betegségben; LATITUDE-2017), enzalutamid (ENZ) (bármely volumen vagy rizikó esetén; ARCHES 2019), vagy apalutamid (APA) (bármely volumen vagy rizikóban; TITAN-2019) alkalmazása javítja a betegek teljes túlélését (OS) és radiológiai progressziómentes túlélését (PFS) a csak ADT-vel szemben.

Agarwal [82. absztrakt] a TITAN vizsgálat PFS2 eredményét ismertette, amely a randomizációtól az APA vagy placebo utáni progressziót követő élethosszabbító terápia (LET) melletti progresszióig vagy halálozásig került számításra. Az APA hozzáadása az ADT-hez az mCSPC kezelésében a második progresszió kockázatának csökkentését eredményezte, függetlenül attól, hogy androgénreceptor target (ART) (HR 0,684) vagy taxán (HR 0,634) kemoterápiás (KT) kezelést választottak az első életmehosszabbító további kezelésként [2].

A másodvonalas hormon vagy KT esetén is kedvezőbb a PFS2 az APA-ADT karon, azaz megfelelő időben, hormonérzékeny fázisban indított APA és követő, akár másik

ART vagy KT mellett eredményesebb szekvencia építhető fel, mint ha kasztrációrezisztensen indul az új típusú hormonkezelés.

Nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatatarák (nmCRPC)

Konvencionális képkalkotókkal áttét nélküli, de kasztrációs T-szint miatt kasztrációrezisztens, <10 hónap PSA-duplázódási idejű, áttétképződésre magas rizikójú betegcsoportban 2018/2019 óta törzskönyvezett készítmények ADT alkalmazása mellett az apalutamid (SPARTAN), enzalutamid (PROSPER) és adarolutamid (DARO) (ARAMIS) új generációs androgénreceptor- (AR-) blokkolók, amelyek csaknem 2,5-szeresre nyújtják az áttétmentes túlélést a csak ADT-hez képest.

Small [5516. absztrakt] ismertette, hogy az APA hatására szignifikánsan kedvezőbb az OS és a KT-ig eltelt idő a placebo- (Pbo-) kar crossover utáni magas aktív gyógyszeraránya ellenére. A betegek 19%-ánál történt crossover Pbo→APA, 70%-uk részesült a Pbo utánkötető, OS-javító terápiában [3].

Sternberg [5515. absztrakt] publikálta az ENZ mellett kialakult előnyösebb OS-eredményt, 27%-os halálozási rizikócsökkenést az ADT-vel szemben. A betegek 65%-a részesült további élethosszabbító kezelésben a Pbo-karon, míg 33% ENZ után. Ugyancsak hosszabb volt a következő terápiáig eltelt idő az aktív karon [4, 5].

Fizazi [5514. absztrakt] foglalta össze a DARO hatására kialakult 31%-os halálozási rizikócsökkenést az ADT-vel szemben, szignifikánsan kedvezőbb OS, hosszabb fájdalomprogresszióig, KT-ig és tünetes vázrendszeri eseményig (SSE) eltelt idővel. Felhívta a figyelmet az előnyös toxicitási profilra, az alacsony görcskésztségarányra, mivel a készítmény nem jut át a vér-agy gáton [6].

Az APA, ENZ és DARO új lehetőségek ADT mellett alkalmazva magas rizikójú nmCRPC-ben, a betegek áttétmentes és teljes túlélésének javításával.

Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatatarák (mCRPC)

Tombal [5569. absztrakt] ismertette a CARD vizsgálat újabb OS-eredményeit, amelyben bármely sorrendű docetaxel- (DOC) és ART- (ABI/ENZ) kezelés utáni harmadvonalban hasonlították össze a kabazitaxel (CBZ) KT és a másik hatásmechanizmusú ART hatékonyságát. A CBZ szignifikánsan javította az OS-t DOC-ART/ART-DOC kezelés utáni másik ART-vel szemben (multi-váriáns analízissel is), az OS hosszabb volt CBZ mellett első (36,4 vs. 30,5 hó) és második LET (24,2 vs. 21,9 hó) után egyaránt [7].

Az mCRPC-ben alkalmazott ABI/ENZ-DOC vagy DOC-ABI/ENZ után a CBZ optimális szekvenciális választás.

Hofman [5500. absztrakt] publikálta az igazán újszerűnek mondható TheraP vizsgálat adatait, amelyben

2L-3L-ben ART és DOC utáni 20 mg/m² CBZ PSA-csökkenésre kifejtett hatását hasonlították össze a béta-sugárzó lutecium-177 izotóppal jelölt prosztataspecifikus membránantigén [¹⁷⁷Lu-PSMA] úgynevezett theranostikus kezelésével. A ¹⁷⁷Lu-PSMA hatására 29%-kal magasabb, 50%-os PSA-válasz alakult ki, mint CBZ mellett, 31%-os PSA progressziómentes rizikócsökkenéssel. A ¹⁷⁷Lu-PSMA jól tolerálható toxicitási profillal rendelkezett, hatására több thrombocytopenia, száraz száj- és szemtünet és kevesebb G3-4 adverz esemény jelentkezett, szemben a KT neutropeniát okozó hatásával. A ¹⁷⁷Lu-PSMA kedvezőbb eredményességű volt DOC után (magasabb PSA50-RR és hosszabb PSA-PFS), mint a CBZ (8).

A ¹⁷⁷Lu-PSMA egy potenciálisan hatékony, új terápiás készítmény mCRPC-ben

Hoimes (5543. absztrakt) mutatta be a KEYNOTE-199 fázis II vizsgálat négy-öt kohorszának eredményeit, amelyben mCRPC-ben alkalmazott ENZ-terápia hatástalansága utáni 200 mg pembrolizumab (PEM) és ENZ kombinációt vizsgáltak 35 ciklusig vagy progresszióig. A negyedik kohorszban RECIST szerint mérhető laesióval, míg az ötödikben dominálón csontáttétes, mérhető laesio nélküli betegeket kezeltek. A PSA-válasz 16% volt a negyedik, míg 9% az ötödik kohorszban. Az OS kedvezőtlenebb volt, ha <6 hó volt az előző ENZ időtartama. Az rPFS időtartama a két kohorszban 4,2 és 4,4 hónap, az OS igazán kedvező, 18,8 hónap volt az ötödik kohorszban, s még nem érte el a medián értékét a negyedikben. Tolerálható toxicitási profil mutatkozott a kombinációval (9).

Fázis III KEYNOTE-641 trial folyamatban van a biztató immun-hormon kombinációs eredmények megerősítésére mCRPC-ben.

Irodalom

1. Shore ND, George DJ, Saad F, et al. HERO phase III trial: Results comparing relugolix, an oral GnRH receptor antagonist, versus leuprolide acetate for advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr5602.
2. Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr82.
3. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr5516.
4. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Final overall survival (OS) from PROSPER: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO) controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr5515.
5. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382:2197-2206.
6. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr5514.
7. Tombal BF, Castellano D, Kramer G, et al. CARD: Overall survival (OS) analysis of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) receiving cabazitaxel versus abiraterone orenzalutamide. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr5569.
8. Hofman MS, Emmett L, Sandhu SK, et al. TheraP: A randomised phase II trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (LuPSMA) theranostic versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: Initial results (ANZUP protocol 1603). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr5500.
9. Hoimes CJ, Graff JN, Tagawa ST, et al. KEYNOTE-199 cohorts (C) 4 and 5: Phase II study of pembrolizumab (pembro) plus enzalutamide (enza) forenza-resistant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr5543.

NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOK

Árokszállási Anita

Az epithelialis ovariumcarcinoma platinaszenzitív első recidívájában (PSROC) az úgynevezett *második citoreduktív műtét* R0 reszekció esetén (secondary cytoreductive surgery – SCRS) előnyösebb a platinaalapú szisztémás kezelésnél a DESKTOP III és SOC-1 vizsgálatok alapján (1, 2). A prediktív score-okon (3, 4) alapuló betegbeválasztás után az R0 műtétek aránya 74,2% és 76,7% volt (1, 2). A DESKTOP III eredményei: mOS R0 61,9 hó, R1 28,8 hó, szisztémás kezelés 46 hó, p<0,001 (1). A SOC-1 eredményei: mPFS R0 19,2 hó, R1 12,6 hó, szisztémás kezelés 11,9 hó, p<0,001 (2). Az AGOG-0213 vizsgálatban nem igazolódott OS-előny az SCRS-karban R0 reszekció esetén sem (5). Elképzelhető, hogy a bevacizumab nagyobb arányú (84%) alkalmazása miatt hozott más eredményt az előbbi fázis III vizsgálatokhoz (10-20%) viszonyítva.

A PSROC platinaalapú kombinációra adott objektív válaszában *fenntartó kezelésére az olaparibot* jelenleg is alkalmazzuk (6). A SOLO2 vizsgálat végleges eredményei szerint az olaparib fenntartó karban az mOS 51,7 hónap, az mTFST 27,4 hónap, míg a placebokarban az mOS 35,4 hónap, az mTFST 7,2 hónap volt (7). A hosszú távú kezelés (22% >5 éven át) során AML/MDS késői mellékhatásként 8%-ban jelentkezett az olaparib- és 4%-ban a placebokarban (38%-os crossover).

A PSROC önálló vonalban történő PARPi-kezelésére jelenleg is van lehetőség BRCA-mutáció vagy pozitív HRD-státusz esetén (8). A PARPi-k VEGF-gátlóval való kombinációja várhatóan növeli a terápiás hatékonyságot a HRD-negatív betegeknél is. Az NRG Oncology GY004 fázis III vizsgálat a PSROC-ban 1:1:1 arányban randomizálva a standard platinaalapú szisztémás dublet kezelést hasonlítja össze a progresszióig folytatott

olaparib-monoterápiával és a cediranib-olaparib kombinációval [9]. A BRCA-mutációt hordozó betegeknél az ORR 89%, 90%, 71%, az mPFS 18, 12,7, 10,5 hónap a cediranib-olaparib, olaparib és kemoterápia karokon. A BRCA-mutáció hiányában az ORR 72%, 64%, 40%, az mPFS 9,7, 8,9, 6,6 hónap a kemoterápia, cediranib-olaparib és olaparibkarokon. A cediranib-olaparib kezelést a betegek 21%-a mellékhatások miatt hagyta abba, míg ugyanez az arány 15% és 8,5% volt a kemoterápia és az olaparib mellett [9].

A nőgyógyászati onkológiában az *immunterápia* gyógyszerei közül egyelőre a pembrolizumabot alkalmazhatjuk törzskönyvi indikáció alapján az MSI/dMMR/TMB-H daganatokban másodvonaltól, méhnyakrák másodvonalon (CPS ≥ 1) és endometriumcarcinoma másodvonalon lenvatinibbel (MSS) [8]. Az ASCO-n prezentált KEYNOTE-100 recidiváló platinaszenzitív és -rezisztens EOC-ban vizsgálta a pembrolizumab-monoterápia eredményességét. A lezárt adatokból kiemelendő, hogy a négy-hat vonalban előkezelt, CPS ≥ 10 betegségben az ORR 18,2%, mDOR 23,6 hó volt, míg clear cell carcinomában 21%-os objektív válaszarányt észleltek [10]. Folyamatban lévő fázis II vizsgálatok biztató köztes eredményeit mutatták még be 1. előrehaladott endometriumcarcinomában első vonalban pembrolizumab+standard kemoterápia [11], másodvonalon nivolumab+cabozantinib kombinációval [12]; 2. ritka szövettani altípusokban ipilimumab+nivolumab kombinációval [13] és 3. a gesztációs trophoblast tumorban avelumabbal [14].

Összefoglalás

A nőgyógyászati daganatok területén az idei ASCO-kongresszuson a jelenlegi klinikai gyakorlatot megváltoztató bejelentést nem hallhattunk, de a prezentált eredmények a nőgyógyászati onkológia folyamatos fejlődését tükrözik, és néhány területen előrevetítik a terápiás gyakorlat jövőbeni változásának lehetőségét.

A második citoreduktív műtetre vonatkozóan kiemelendő, hogy kizárólag az R0 műtét hozhat túlélésben előnyt a betegek számára (PSROC, első recidíva). A GOG-0213, illetve a DESKTOP III és SOC-1 eltérő eredményei a további vizsgálatok szükségességére hívják fel a figyelmet a fenntartó biológiai terápiák érájában.

A PARP-k VEGF-gátlókkal történő kombinációja a PSROC új, aktív kezelési lehetősége lehet.

A folyamatban lévő immunterápiás vizsgálatok új perspektívákat nyithatnak a jövőben a nőgyógyászati onkológiában nemcsak a gyakori, hanem a ritkán előforduló daganatok terápiájában is.

Irodalom

1. Du Bois A, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. J Clin Oncol 2020;38(Suppl):abstr6000.

2. Zang R, et al. A randomized phase 3 trial of secondary cytoreduction in late recurrent ovarian cancer: a Shanghai Gynecologic Oncologic Group Study. J Clin Oncol 2020;38(Suppl):abstr6001.
3. Harter P, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynaecol Cancer 2011;21:289-95.
4. Tian WJ, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. Ann Surg Oncol 2012;19:597-604.
5. Coleman RL, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:1929-39.
6. www.ema.europa.eu
7. Poveda A, et al. Final overall survival results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. J Clin Oncol 2020;38(Suppl):abstr6002.
8. www.fda.gov
9. Liu JF, et al. A phase III study comparing single-agent olaparib or the combination of cediranib and olaparib to standard platinum-based chemotherapy in recurrent platinum sensitive ovarian cancer (NRG Oncology GY004). J Clin Oncol 2020;38(Suppl):abstr6003.
10. Matulonis UA, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: final results from phase 2 KEYNOTE-100 study. J Clin Oncol 2020;38(Suppl):abstr6005.
11. Pineda MJ, et al. A Big Ten Cancer Research Consortium phase II trial of pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent endometrial cancer. J Clin Oncol 2020;38(Suppl):abstr6022.
12. Lheureux S, et al. NCI 10104: A randomized phase 2 study of cabozantinib in combination with nivolumab in advanced, recurrent metastatic endometrial cancer. J Clin Oncol 2020;38(Suppl):abstr6010.
13. Klein O, et al. Combination immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in patients with rare gynaecological malignancies. J Clin Oncol 2020;38(Suppl):abstr6091.
14. You B, et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors resistant to monochemotherapy: final outcomes of TROPHIMMUN phase II trial, cohort A. J Clin Oncol 2020;38(Suppl):abstr.LBA6008.

TÜDŐRÁK

Ostoros Gyula

A nem kissejtes tüdőrák esetén egyre bővül azon molekuláris genetikai célpontok száma, amelyekhez hatékony célzott terápia rendelhető. Az EGFR-mutáció, ALK-transzlokáció, ROS1-, BRAF-, V600E-pozitivitás mellett már vannak újabb befogadott célpontalapú kezelések (NTRK, MET-e14, RET). Biztató eredményeket jelzett a DESTINITY-Lung01 vizsgálat a trastuzumab deruxtecan (antibody-drug conjugate) a HER2-mutáns nem kissejtes tüdőrák vonatkozásában többedvonalon. 62%-os terápiás válasz, 14 hónapos progressziómentes túlélés (PFS) igazolódott [1]. Úgy tűnik, hogy a capmatinib nem csupán a MET-e14-mutáció esetén hatékony, de ígéretes eredményeket mutatott a 2 GEOMETRY mono-1 vizsgálat, első és többedvonalon MET-amplifikált (GCN 10 felett)

nem kissejtes tüdőrák esetén első és többedvonalban (2). Az együtt adott osimertinib+gefitinib kezelés hatékonyságát kutatta egy másik vizsgálat EGFR-mutáns tüdőrák esetén (3). Ennek a vizsgálatnak a tudományos alapja az, hogy a gefitinibkezelés során kialakuló gyakori T790M-rezisztenciamutáció esetén hatékony az osimertinib, az osimertinibkezelés során létrejövő leggyakoribb rezisztenciamutáció (C797S) esetében pedig hatékony lehet a gefitinib. Csaknem 100%-os terápiás válasz, illetőleg 100%-os betegségkontroll-arány mellett várjuk a hosszabb távú hatékonysági adatokat. Objektív adat az EGFR-mutáció tekintetében, hogy a plazma-clearance néhány héten belül kialakult. A célzott kezelések vonatkozásában a legjelentősebb vizsgálat az ADAURA, amely a virtuális ASCO-n plenáris szekcióban került ismertetésre (4). Ablasztikusan reszekált IB-IIIa stádiumú EGFR-mutáns (e19del./L858R) betegek kerültek bevonásra, összességében csaknem 700-an. Az egyik csoport opcionális adjuváns citotoxikus kemoterápia után osimertinibet (harmadik generációs EGFRTKI) kapott, a másik csoport szintén választható adjuváns kemoterápia után placebo. Az elsődleges végpont a betegség kiújulásáig eltelt idő (disease free survival – DFS). A II/IIIa stádiumban a HR 0,17-nak, ha bevették az IB stádiumot is, 0,21-nak bizonyult. A placebo csoportban a DFS 20,4, illetve 28,1 hónap. Természetesen az osimertinib csoportban a DFS még messze van a medián 50% értéktől. Ez annyit jelent, hogy az osimertinibet szedők esetén a kiújulási arány rizikója 79%-kal kisebb a placebo csoportéhoz képest. *Összességében az adjuváns osimertinib igen aktív, a terápiás gyakorlatot megváltoztató kezelés a reszekciós tüdőműtéten átesett IB/II/IIIa stádiumú betegek esetén.*

A nem kissejtes tüdőrák immunterápiája vonatkozásában a KEYNOTE 189-es vizsgálat végleges adatait közzölték (5). Ebben a vizsgálatban a pembrolizumab/pemetrexed/platina versus pemetrexed/platina kezelések hatékonyságát hasonlították össze nem onkogén addiktív előrehaladott stádiumú nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrák esetén. A teljes túlélés (OS) megduplázódott a vizsgálati karban (22 hó versus 10,6 hó), függetlenül a PDL1-expresszió mértékétől. Minden nézett paraméter vonatkozásában (OS, PFS, PFS2, ORR) jobbnak bizonyultak az értékek a vizsgálati karban, ami megerősíti a kombinációs kezelés korábban is észlelt hatékonyságát. A Checkmate 227 Part 1 vizsgálat az immunkombináció (IO+IO, nivolumab+ipilimumab) hatékonyságát elemezte első vonalban PDL1-pozitív és -negatív betegeknél, összevetve a citotoxikus kemoterápiával, a nivolumab-monoterápiával, illetőleg a PDL1-negatív betegek esetén a nivolumab+kemoterápiás karral (6). A hároméves követési periódusban mutatott eredmények alapján az IPI+NIVO első vonalbeli kezelés a PDL1-expressziótól függetlenül hosszú távú hatékonyságot mutat összevetve a citotoxikus kemoterápiával, s ez a kombináció új első vonalbeli kemoterápiát kiváltó lehetőség. Izgalmas koncepció a Checkmate 9LA vizsgálat nem onkogén addiktív előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdőrákban (7). A NIVO+IPI+két ciklus platinaalapú citotoxikus kemoterápia

hatékonyságát vetették össze a platinabázisú citotoxikus kemoterápiával. Az elsődleges végpont az OS volt. A koncepció lényege, hogy a két indukciós kemoterápia beépítésével a korai hatékonyságot, a CTLA4-terápiával a késői, elhúzódó hatékonyságot erősítsék. A vizsgálat viszonylag korai analízise az elsődleges végpont alapján szignifikáns túlélési előnyt mutatott a vizsgálati karban a kemoterápiához képest (15,6 vs. 10,9 hó; HR 0,66), függetlenül a PDL1-expressziótól. Ennek megfelelően a NIVO+IPI+két ciklus indukciós kemoterápia új első vonalbeli standard lehet a nem kissejtes tüdőrák kezelésében. E vizsgálat alapján ezt a kombinációt az FDA törzskönyvezte.

A kissejtes tüdőrák esetén az IMPower133 és a CASPIAN vizsgálatok eredményei alapján az atezolizumab+platina/etopozid (PE) és a durvalumab+PE új terápiás standard extensív stádiumú kissejtes tüdőrák (ED-SCLC) esetén (8). A túlélési nyereség két-három hónapban mérhető. A KEYNOTE 604-es vizsgálatban az elsődleges végpontként szereplő teljes OS-előny nem mutatott szignifikanciát a pembrolizumab+EP karban (9), összevetve a standard EP-kezeléssel, míg a nivolumabbal végzett hasonló felépítésű fázis II vizsgálat pozitív eredménnyel zárult (OS, PFS tekintetében) (10). A CASPIAN vizsgálat nem bizonyította, hogy a tremelimumab beillesztése a hatékonyságot növelte volna. Kijelenthető, hogy a CTLA4-gátlás nem hatékony az ED-SCLC esetén. Úgy tűnik, hogy áttörő terápiás eredmények hatékony biomarkerek esetén lesznek várhatóak.

Irodalom

1. Smit, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2 mutant metastatic NSCLC: interim analysis of DESTINY-Lung01 JCO ASCO 2020. Abstr. 9504.
2. Groen, et al. Capmatinib in patients with high level MET amplified advanced NSCLC: Results from the phase 2 GEOMETRY mono-1 study JCO 2020. Abstr. 9509.
3. Rotow, et al. Concurrent osimertinib plus gefitinib for first line treatment of EGFR-mutated NSCLC JCO 2020. Abstr.9507.
4. Herbst, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage I/II-IIIa EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection. JCO 2020. ADAURA LBA 5.
5. Abreau, et al. Final analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-platinum chemotherapy with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC JCO 2020. Abstr. 9582.
6. Ramaligman, et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1 JCO 2020. Abstr. 9500.
7. Reck, et al. Nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy vs 4 cycles chemotherapy as first-line treatment for stage IV/recurrent NSCLC: CheckMate 9LA. Abstr. 9501.
8. Paz-Ares, et al. Durvalumab +/- tremelimumab + platinum-etoposid in first line ED SCLC: Updated results from phase 3 CASPIAN study JCO 2020. Abstr 9002.
9. Rudin, et al. KEYNOTE 604 Pembrolizumab or placebo plus etoposid and platinum as first line therapy for ED SCLC JCO 2020. Abstr. 9001.
10. Leal, et al. Randomized Ph II trial of CDDP/carboplatin and etoposid alone or in with nivolumab as front line therapy for ED small cell lung cancer ECOG acrin AE 5160 JCO 2020. Abstr. 9000.

FEJ-NYAKI DAGANATOK

Bégányi Nóra

Idén a legnagyobb figyelmet kapta és talán a napi gyakorlatunkat is befolyásoló fázis II/III japán vizsgálat, amely a magas kockázatú (pozitív sebési szél és/vagy extranodalis terjedés) fej-nyaki laphámrákos betegek posztoperatív célú radiokemoterápiás kezelését hasonlította össze noninferioritás szempontjából a háromheti magas dózsisú, illetve heti kis dózsisú ciszplatin adásával. 2012 és 2018 között 262 beteget válogattak be, 1:1 arányban randomizálták, az A karon 100 mg/m² ciszplatin kaptak háromhetente, a B karon 40 mg/m²-t 66/2 Gy irradiációval. A noninferioritás kritériumát már a második interim analízisnél elérték, medián követési idő 2,2 év volt, hároméves OS 59,1% az A karon, B karon 71,6% volt, HR 0,69 [99,1% CI, 0,374–1,273 [$<1,32$], $p=0,00272 < 0,00433$]. Hároméves RFS A karon 53%, B karon 64,5%, HR 0,71 [95%-os CI: 0,48–1,06]. A szerzők konkludálták, hogy elfogadható mellékhatás mellett a high risk posztoperatív radiokemoterápiás kezelésben a heti 40 mg/m² ciszplatin adása új standard kezelési lehetőség (1).

KEYNOTE-048 vizsgálat PFS 2 eredményét publikálták (rekurráló/metasztatikus első vonalú laphámrákos betegeket kezeltek 1:1:1 arányban pembrolizumab; pembro+kemo; cetuximab+kemo „Extreme” karokon). Kedvezőbb OS-t találtak CPS > 20 PDL1 határértékkel pembro vs. Extreme és Pembro+kemo vs. Extreme protokoll esetén, CPS >1 PDL1 határértéknél noninferioritás igazolódott mindkét PDL1-gátló karon. A most publikált eredmények azt célozták bemutatni, hogy ha második vonalban ICI-t (immun checkpoint inhibitor) vagy a vizsgáló által meghatározott kezelést kapnak a betegek, kik profitálhatnak ebből. 422 beteg kezeléséből megállapították, hogy hosszabb PFS2 figyelhető meg, ha második vonalban ICI-t kapnak pembro vs. Extreme protokollnál PDL1 CPS ≥ 20 esetén 27,0 vs. 12,5 hónap és a PDL1 CPS ≥ 1 populációban 22,0 vs. 9,9 hónap. pembro+kemo vs. Extreme PDL1 CPS ≥ 20 esetén 22,0 vs. 9,9 hónap, PDL1-CPS ≥ 1 , az egész populációban 23,7 vs. 9,0 hónap volt. Ezek az adatok megerősítették, hogy az első vonalú pembro vagy pembro+kemo kezeléssel hosszabb túlélést tudunk biztosítani a betegeknek, mint a mai gyakorlatban lévő EXTREME-protokollal, és másodvonalban is elmarad a korábban cetuximabbal kezelt betegpopuláció a PFS tekintetében (2).

Az EXTREME-protokoll alternatívájaként „nem kedvezőtlenebb” vizsgálatként a TPEX-rezsim hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 539 betegen hároméves követési idővel, amelyet a tavalyi ASCO-n mutattak be. A betegek az 5FU helyett docetaxel 75 mg/m²-t kaptak hat, illetve négy ciklusban, fenntartó cetuximabbal. OS $p=0,15$, PFS $p=0,17$. Idén azt elemezték, ha második vonalban progressziót követően ICI-t kapnak a bete-

gek, növekszik-e az OS, elfogadható toxicitás és jobb életminőség mellett. Eredményként a TPEX-karon 11,6 medián OS, az EXTREME-karon 8,3 hónap volt. Eddig még nem váltotta be a reményt a TPEX-séma, hogy első vonalú kezelés legyen, és ICI adásával sem szabad késlekedni, mert OS-ben két évnél jelentős különbség adódik (3).

A cetuximab a helyét keresi a második, illetve további vonalakban, amelyre több fázis II vizsgálat is irányult. Cetuximab+nivolumab és monalizimab+cetuximab kombinációktól várnak további jó eredményeket, az alacsony betegszám miatt azonban nem lehet levonni következtetéseket (4, 5).

Az előrehaladott nasopharyngealis rákok kezelésében az NCCN-guideline a konformális besugárzást már nem ajánlja, csak IMRT-technika használata javasolt. Viszont a radiokemoterápiához adott indukciós kemo- vagy adjuváns kemoterápia, de önmagában a RKT is megengedett. Ezen kérdést igyekszik tisztázni a 8221 betegen 28 trialban 7,2 év alatt végzett network analízis. OS, PFS, lokoregionális kontroll, távoli metasztázisokat tekintve az indukció vagy az adjuváns kezelés hozzáadása javított az eredményeken az RKT-hoz képest. Összehasonlítva a két kombinációs modalitást azonban nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni a fenti tényezők esetében. A taxánalapú indukciós kezelés kismértékű előnyt mutatott a gemzar+P vagy platina-5FU kezelésekhöz képest. A compliance-t és a toxicitást érdemes figyelembe venni a terápia megválasztáskor (6). Első vonalú fázis III vizsgálatban a gemzar+platina adása szignifikáns OS-növekedést mutatott a PF-kezeléshez képest 64,4 hónapos követési idő alatt (7).

A CheckRad CD8 vizsgálat indukciós kemo+immun terápiára adott válasz alapján szelektálja a lokálisan előrehaladott fej-nyak rákos betegeket, és jó regresszió esetén radioimmunterápia követi. Biopsziából CD8-meghatározás történik, majd ciszplatin- és docetaxelkezelés, egy hét múlva tremelimumab (CTLA4) + durvalumab (PDL1) terápia történt. Három hét múlva ismételt biopszia a tumorból. 48,2%-ban pCR igazolódott, de a reziduális tumorok esetén is 44,6%-ban CD8-emelkedést észleltek, így a betegek 75%-a definitív SIB-technikával kapott kezelést durva+treme kombinációval négyhetente. Klinikai válasz vagy tolerálhatósági adatok még nincsenek (8).

A sugárterápia dózisait időről időre csökkenteni igyeksenek világszerte, több fázis II/III vizsgálatot is bemutatnak ennek kapcsán. Az ECOG-ACRIN E3311 vizsgálatba III/IV. stádiumú betegek kerültek, akik p16-pozitívak és transoralis robotsebészeti beavatkozáson estek át. A közepes rizikójú (közele sebési szél, >1 mm extranodalis terjedés, kettő-négy nyirokcsomó-metasztázis) betegeket 1:1 arányban randomizálták (206 beteg) 50/2 Gy alacsony dózsisú és 60/2 Gy standard dózsisú terápiára. Egyik karon sem kaptak kemoterápiát a betegek. Két év után értékelték a PFS-t: 95% vs. 95,9% volt, ugyanannyi

(4) rekurrencia mellett. P16-pozitív betegek posztoperatív kezelése biztonságosan és jó onkológiai eredmények mellett csökkenthető (9). Az OPTIMA vizsgálatban 107 p16+ StIII/IV beteg kapott három széria nab-paklitaxel-karboplatin kezelést. Válasz és rizikócsoport szerint stratifikálták a betegeket, és alacsony dózisu (mono 50 Gy), közepes dózisu (45 Gy RKT) és magas dózisu (75 Gy RKT) kezeléssel folytatták. Átlagos követés 36 hónap, 82%-nál >50% nagyobb tumorméret-csökkenés volt észlelhető. Ez a rizikó- és válaszadaptált deeszkaláció jó onkológiai eredményt és csökkent toxicitást eredményez (10).

Fej-nyak sebészeti témában a korai oropharyngealis (cT1-2N0) rákok esetében a sentinelbiopszia és az RND viszonyát vizsgálták a kétéves rekurrencia és a műtét okozta megbetegedés tekintetében. 307 beteget randomizáltak és követték 4,95 éven át. A nyaki nyirokcsomómentes túlélés kettő ($p=0,008$) és öt évnél azonos, a lokoregionális kiújulásmentes idő két évnél azonos, öt évnél az SN-karon jobb, de nem szignifikáns. A műtétet követő egy évben szignifikánsan kevesebb mozgásszervi panasz jelentkezik, és a sentinelbiopszia végzését korai rákoknál standard műtéti megoldásnak javasolják (11).

Új, célzott, hatékony kezelés lehet a tipifarnib HRAS-mutáns daganatokban, mivel többszörösen előkezelt betegeknél is 14,7 hónap DoR-t tudtak kimutatni (12). Az entrectinib az NKRK-fúzió pozitív tumoroknál (nyálmirigy, pajzsmirigy) 12,9 hónapos DoR látható, amely miatt a szert az FDA törzskönyvezte papillaris pajzsmirigyrákok kezelésében (13).

Irodalom

- Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6502.
- KEYNOTE-048: Progression after the next line of therapy following pembrolizumab (P) or P plus chemotherapy (P+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6505.
- Joel Guigay. TPEXtreme randomized trial: Quality of Life (QoL) and survival according to second-line treatment in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6507.
- Christine H. Chung. Concurrent cetuximab (CTX) and nivolumab (NIVO) in patients with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Results of phase II study. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6515.
- Roger B. Cohen. Combination of monalizumab and cetuximab in recurrent or metastatic head and neck cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and PD-(L)1 inhibitors. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6516.
- Claire Petit. Network meta-analysis of chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (MAC-NPC): An update on 8,221 patients. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6523.
- Shaodong Hong. GEM20110714: Final overall survival results of the phase III study of first-line gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6521.
- Markus Hecht. A multicenter phase II trial of the combination cisplatin/docetaxel/durvalumab/tremelimumab as single-

cycle induction treatment in locally advanced HNSCC (Check-Rad-CD8 trial). J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6519.

- Robert L. Ferris. Transoral robotic surgical resection followed by randomization to low-or standard-dose IMRT in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E3311). Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6500.
- Ari Rosenberg. Dose and volume escalation for HPV-associated oropharyngeal cancer: Long-term follow-up of the OPTIMA trial. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6575.
- Renaud Garrel. Equivalence randomized trial comparing treatment based on sentinel node biopsy versus neck dissection in operable T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6501.
- Alan Loh Ho. Preliminary activity of tipifarnib in tumors of the head and neck, salivary gland and urothelial tract with HRAS mutations. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr6504.
- Christian Diego Rolfo. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors: an updated integrated analysis. J Clin Oncol 2020;38(suppl):abstr 3605.

MELANOMA

Baltás Eszter, Lengyel Zsuzsa

A patogenetikai ismeretek és gyógyszeres kezelési lehetőségek bővülése új korszakot nyitottak a melanoma malignum ellátásában. Korai stádiumokban változatlanul elsődleges a sebészi kezelés. Őrszemnyirokcsomó-pozitivitás esetén azonban a komplettáló blokkdiszekció (BD) rutinszerű elvégzése helyett adjuváns kezelés mérlegelését javasolják a legfrissebb irányelvek (ESMO guideline, Michielin és munkatársai, Annals of Oncology, 2019).

Egyéves időtartamú adjuváns kezelés reszekált III-as stádiumú melanomában

Az EORTC1325/KEYNOTE-54-es vizsgálatban az adjuvánsan adott pembrolizumab hároméves RFS-értéke 63,7% (placebo RFS: 44,1%, HR: 0,56, 95%-os CI: 0,47-0,68) (Eggermont és munkatársai, absztrakt: 10000).

A COMBI-AD vizsgálatban BRAF V600-mutációt hordozó melanomában az adjuvánsan adott dabrafenib+trametinib kombináció ötéves RFS-értéke 52% (placebo: 36%, HR: 0,51, 95%-os CI: 0,42-0,61) (Hauschild és munkatársai, absztrakt: 10001). Mindkét adjuváns vizsgálatban konzisztens eredmények születtek az alcsoportokon belül (III-as alstádiumok, PDL1 +/-, BRAF V600 +/-).

A nem reszekálható III-VI. stádiumú melanoma kezelése

A KEYNOTE-006 vizsgálatban kétéves első vonalbeli pembrolizumabkezelés esetén az ötéves OS 43% (másodvonalbeli Pembro: OS 32%). A kezelésre komplett vagy részleges remisszióval reagáló betegek (n=103)

esetén az ötéves OS 100%, illetve 94,9%-os, vagyis akik a kezelésre reagáltak, azok a terápia leállítása után három évvel is életben vannak. Bár alacsony betegszámnál (n=15), de a vizsgálatban igazolódtott, hogy relapsus esetén a pembrolizumab reindukcióval kiváltható terápiás válasz (CR: 3/15, PR: 4/15, SD: 5/15) (Long és munkatársai, absztrakt: 10013).

A CHECKMATE 067-es vizsgálat alapján előrehaladott melanómában öt év során a kombinált immunterápiával (nivolumab+ipilimumab) kezelt betegek kétszer annyi időt töltenek kezelésmentesen a nivolumab-monoterápiához képest (19,7 vs. 9,9 hó), hasonló OS-eredmények mellett. A grade ≥ 3 adverz eseménnyel járó idő a teljes ötéves időszak nagyon kis százaléka (<4%). A kezelésmentes túlélés egy olyan paraméter, amely amellet, hogy hozzájárul az életminőség megítéléséhez, egy új aspektusból befolyásolhatja a terápia megválasztását is (Regan és munkatársai, absztrakt: 10043).

A klinikumban nagy gondot jelent a PD-1-inhibitor melletti progresszió esetén a további kezelés. *Pires de Silva* és munkatársai (absztrakt: 10005), valamint *Olson* és munkatársai (absztrakt: 10004) arról számoltak be, hogy PD-1-inhibitor utáni kombinációs kezelés (Ipi 3 mg/ttkg+Nivo 1 mg/ttkg; Ipi 1 mg/ttkg + Pembro) objektív válaszdási rátája 32%, illetve 27% volt, valamint hogy PD-1-gátló terápiát követően a kombinált immunterápia hatékonyabb volt, mint az ipilimumab-monoterápia.

A *neoadjuváns kezelés* melanómában az egyik legújabb koncepció. A fázis II-es PRADO vizsgálatban radiológiai/patológiai vizsgálattal igazolt regionális nyirokcsomó-érintettség (IIIB-C) esetében két ciklusban kombinált immunterápiában (Ipi 1 mg/ttkg+Nivo 3 mg/ttkg) részesültek a betegek. Az indexnyirokcsomó eltávolítása és patológiai feldolgozása során a viábilis tumorszövet 10% vagy az alatti volt a betegek 61%-ánál (*Blank* és munkatársai, absztrakt: 10002). Ezen betegeknél a regionális BD „megspórolható” volt. Az indexnyirokcsomóban 10% feletti viábilis tumorszövet esetén komplettáló BD-t végeztek és bizonyos esetekben adjuváns kezelést adtak. Élénk érdeklődés követi, hogy hogyan alakul a betegség lefolyása a különböző stratégiák esetén. Grade ≤ 3 -as immunkapcsolt mellékhatások a betegek 22%-ánál jelentkeztek, megerősítve a korábbi eredményeket (Opacineo vizsgálat).

A ritka melanomatípusok közül a CHECKMATE 067-es vizsgálat eredményei (OS, PFS) alapján *előrehaladott mucosális melanómában* (a vizsgálatban a betegek 8%-a) kombinált ipilimumab+nivolumab kezelés javasolt a monádokkal szemben (*Shoushtari* és munkatársai, absztrakt 10019).

Előrehaladott melanómában magyar centrumok részvételével is zajló IMspire150 vizsgálatban a hármas kombináció (vemurafenib+kobimetinib+atezolizumab) a célzott kezeléshez (vemurafenib+kobimetinib+placebo) képest csökkentette a *központi idegrendszeri (KIR) áttétek* kialakulásának arányát (24 hó, hármas kombináció: 69%, célzott: 62%, HR: 0,79, 95%-os CI: 0,55–1,14) (*Ascierto P, Liskai G, Oláh J* és munkatársai, absztrakt: 10023). Megjegyzendő,

hogy a KIR-metasztázisok kumulatív incidenciája egy évnél mindkét kohorsznál kedvezőbb volt (hármas kombináció: 19%, célzott: 16%, HR: 0,87, 95%-os CI: 0,6–1,26) a korábban mások által közölt 30%-hoz képest.

A PD1-gátló immunterápia előrehaladott *egyéb bőrdaganatok* (laphámrák, Merkel-sejtes carcinoma) kezelésében is preferálandó. Előrehaladott bőrlaphámrák esetében, amennyiben immunellenőrzőpont-gátló adása jön szóba, akkor az indikációban törzskönyvezett cemiplimab javasolt elsődlegesen (*Rischin* és munkatársai, absztrakt: 10018).

A jelenleg közölt adatok megerősítik azt a tendenciát, hogy a melanoma sebészi és szisztémás kezelése közötti egyensúlyi helyzet változott az utóbbi javára. Mind immun-, mind target terápiával a korábbiakkal konzisztens eredmények születnek egyre hosszabb távon, metasztatikussá és adjuváns kezelésben egyaránt. A neoadjuváns kezelés új, ígéretes stratégiának tűnik. Ritka melanomatípusok és nem melanomatípusú bőrdaganatok esetén is teret hódít az immunonkológiai kezelés.

Ajánlott irodalom

1. *Alexander M. Eggermont, Christian U. Blank, Mario Mandalà, et al.* Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: New recurrence-free survival results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow-up. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr10000. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10000
2. *Axel Hauschild, Reinhard Dummer, Mario Santinami, et al.* Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: Five-year analysis of COMBI-AD. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr10001. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10001
3. *Georgina V. Long, Jacob Schachter, Ana Arance, et al.* Long-term survival from pembrolizumab (pembro) completion and pembro retreatment: Phase III KEYNOTE-006 in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr10013. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10013
4. *Meredith M. Regan, Charlene Mantia, Lillian Werner, et al.* Estimating treatment-free survival (TFS) over extended follow-up in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with immune-checkpoint inhibitors (ICIs): Five-year follow-up of CheckMate 067. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr10043. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10043
5. *Ines Pires Da Silva, Tasnia Ahmed, Serigne Lo, et al.* Ipilimumab (IPI) alone or in combination with anti-PD-1 (IPI+PD1) in patients (pts) with metastatic melanoma (MM) resistant to PD1 monotherapy. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr10005. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10005
6. *Daniel Olson, Jason J. Luke, Andrew Stewart Poklepovic, et al.* Significant antitumor activity for low-dose ipilimumab (IPI) with pembrolizumab (PEMBRO) immediately following progression on PD1 Ab in melanoma (MEL) in a phase II trial. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr10004. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10004
7. *Christian U. Blank, Irene L. M. Reijers, Thomas Pennington, et al.* First safety and efficacy results of PRADO: A phase II study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in resectable stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr10002. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10002

8. Alexander Noor Shoushtari, John Wagstaff, Paolo Antonio Ascierto, et al. CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr10019. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10019
9. Paolo Antonio Ascierto, Caroline Robert, Karl D. Lewis, Rodrigo Munhoz, Gabriella Liszkay, Luis de la Cruz Merino, Judit Olah, Paola Queirolo, Jacek Mackiewicz, Haocheng Li, Qian Zhu, V. McNally, Edward Francis Mckenna, Ralf Gutzmer, Grant A. McArthur. Time to central nervous system (CNS) metastases (mets) with atezolizumab (A) or placebo (P) combined with cobimetinib (C) + vemurafenib (V) in the phase III IMspire150 study. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr10023. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10023
10. Danny Rischin, Nikhil I. Khushalani, Chrysalyn D. Schmults, et al. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr10018. DOI 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10018

KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK

Hideghéty Katalin

Primer gliális daganatok

Nagy malignitású gliális tumorok kimenetelét az 1970-es években bevezetett posztoperatív sugárkezelés, a nitrozoureaszármazékok, az 1990-es évek végére kifejlesztett, a sugárkezeléssel párhuzamosan és szekvenciálisan adható alkilálóvegyület, a temozolomid, majd 2008-ban a másodvonalas kezelésként alkalmazható bevacizumab javította. 2014-ben egy jól szervezett randomizált vizsgálatban az előző terápiákon túl progrediáló betegeknél túlélési előnyt bizonyító antimetotikus elektromos kezelés (tumor treating field – TTF) hozott újabb néhány hónapos túlélésnövekedést. Ezen terápiás mérföldkövek mellett a glioblastoma átlagosan öt hónapos túlélése az elmúlt 50 év alatt 25-28 hónapra növekedett, amelyben legalább ugyanilyen nagy szerepet játszik a képző, az idegsebészeti eljárások és a sugárkezelés folyamatos technikai fejlesztése, jelentősen hozzájárulva a lokális modalitások terápiás indexének javulásához. Az elmúlt években további előrelépést a molekuláris diagnosztikától vártunk mind prognosztikus prediktív faktorok meghatározásával, mind pedig a személyre szabott terápia fejlesztésével.

A nem sejtes DNS-fragmentumok iniciális vérkoncentrációjának meghatározása megbízható prognosztikus markernek bizonyult 102, újonnan diagnosztizált GBM-ben szenvedő beteg adatai alapján. Amennyiben ezt további vizsgálatok megerősítik, jelentős kezelési döntést segítő szerepe lehet, ebben a nagyfokú szövettani és klinikai heterogenitást mutató, rossz prognózisú betegcsoportban.

A központi idegrendszeri tumorok immunterápiája eddig sok biztató pre- és korai klinikai vizsgálat után (például rindopepimut) a fázis III vizsgálatokban nem hozott áttörést. A 2020-as ASCO-n is fázis I/II vizsgálatokról számoltak be. *Weathers* és munkatársai GBM

esetén a standard adjuváns kemoradioterápiához az atezolizumab hozzáadhatóságát vizsgálták. A másik három klinikai vizsgálat kiújuló/progrediáló glioblastoma esetén tesztelte: 1. az IL-4R-túltermelő tumorokban az MDNA55, beültetett katétereken át MR-rel kontrollált, intratumoralis (convection enhanced delivery – CED) alkalmazhatóságát; 2. az IL-12-gátló (velimedex – intratumoralis bejuttatással) és PD1-gátló (nivolumab) együttes hatását, valamint az anti-LAG-3+PD1 gátló (nivolumab) klinikai értékét. Mind a négy megközelítés jól tolerálható, alkalmazható, hatékonysági eredmények még nem állnak rendelkezésre.

Az utóbbi években az izocitrát-dehidrogenáz (IDH) mutáció fontos szerepe igazolódott a gliális tumorok keletkezésében, a D-2-hidroxi-glutamát megnövekedett termelése és következményes DNS-hipermetiláció révén, illetve e mutáció prognosztikus értéke (az mIDH jobb prognózis jelent, kevésbé agresszív kezelést igényel) miatt a WHO patológiai klasszifikációja részévé vált. Az mIDH1 az alacsony gradusú gliómák (LGG) körülbelül 70%-ánál, az mIDH2 4%-ánál, magasabb gradusú gliómák esetén mIDH pedig ritkán, 2-4%-ban fordul elő.

Bizonyos anti-IDH támadáspontú gyógyszerek már akut myeloid leukaemia kezelésében engedélyt kaptak, a 2020-as ASCO-n két új, vér-agy gáton átjutó vegyület biztonságosságát és tumorelles aktivitását vizsgálták. 93 beteg bevonásával egy fázis II study megerősítette a vorasidenib (VOR) mIDH1/2 ellen ható szer biztonságos alkalmazhatóságát. Zömében átmeneti májenzim-emelkedést észleltek. Egy parciális remissziót, három minor tumorválaszt, 73%-ban stabil betegséget sikerült elérni. Ez alapján e biztonságos gyógyszer további fázis III vizsgálata (INDIGO study) tervezett. A másik, vér-agy gáton átjutó, IDH1-mutációt célzó vegyület az olutasidenib, amelyet önmagában és azacitidinnel együtt adva teszteltek. A VOR-hoz hasonlóan enyhe mellékhatásokat okozott (májenzim-emelkedés, émelygés, fáradékonyság) egy parciális remisszióval, zömében a betegség stabilizálásával.

Bret és munkatársai célzott és teljes exomszekvenálást végeztek 82 recidiváló, IDH-mutáns, iniciálisan alacsony gradusú gliómás, reoperált beteg tumormintáján. Hipermutációt a temozolomiddal kezelt gliómák 57%-ában azonosítottak, ezek 94%-ában a tumor magasabb gradusúvá alakult. Ezért magas kockázatú LGG esetén TMZ helyett a PCV (prokarbazin, CCNU, vinkrisztin) kemoterápiát javasolják a sugárkezelés mellett. Pontos választ erre a kérdésre azonban a folyamatban lévő CODEL fázis III vizsgálat (PCV+RT versus TMZ+RT) eredménye ad majd. A tumor-hipermutáció viszont jó alapot teremthet eredményes immunterápiához, így az A071702 fázis II vizsgálat ezekben a >20% mutációt hordozó gliómákban teszteli az ipilimumab+nivolumab kombináció alkalmazhatóságát.

Leggyakoribb primer agydaganat a meningeoma, zömében jóindulatú, azonban a kiújulás 1-es gradusú tumorok esetén 20% körüli, az atípusos (grade 2) formáknál 40%, a 3-as gradusú anaplasztikus meningeoma esetén

80%-os. Egy nagyszámú beteget felölelő metaanalízis, 22 összehasonlító vizsgálatban kezelt, 5129, atípusos meningeomában szenvedő beteg terápiás adatainak elemzésével megerősíti a posztoperatív sugárkezelés túlélést javító hatását, még teljes tumoreltávolítás (GTR) esetén is (HR=0,72, 95%-os CI: 0,59–0,86) és PFS (HR=0,77, 95%-os CI: 0,65–0,90). Szubtotális reszekció után végzett sugárkezelés PFS (HR=0,35, 95%-os CI: 0,26–0,48), valamint OS (HR=0,70, 95%-os CI: 0,54–0,89) szempontjából is jelentős klinikai előnyt eredményezett. Az Allianz A071401 genomvezérelt fázis II vizsgálat kiújuló meningeoma molekuláris biológiai célpontok meghatározása után megtervezett kezelését foglalja magába öt csoportra osztva a detektált molekuláris eltéréseket és ezek molekulárisan célzott kezelését. A leggyakoribb az NF2-vesztés, amely esetén alkalmazott FAK-gátló, GSK 2256098 alkalmazhatóságát, és preliminális hatásossági eredményeit már be tudták mutatni 38 beteg adataival. Kevés és enyhe mellékhatást észleltek, amely elsősorban proteinuria, májenzim-emelkedés formájában nyilvánult meg. A hatékonyság pedig a korábbi historikus adatokkal összehasonlítva biztatónak tűnik mind a grade 1, mind a grade 2/3 recidíváló/progresszív meningeoma esetén.

Az extranodalis központi idegrendszeri lymphomák az összes agydaganat mintegy 5%-át teszik ki. Leggyakoribb típus a diffúz nagy B-sejtes lymphoma, amelynek kezelésében vezető szerepet tölt be a nagy dózisú metotrexát (HD-M) és a teljes agyi besugárzás, kis volumenű dóziskiegészítéssel a makroszkópos manifesztációra. A késői neurotoxicitás veszélye miatt, egyes protokollokban a sugárkezelést autológ csontvelő-átültetéssel váltották fel. Bár ezen tumorok érzékenyek a citosztatikus terápiára, az esetek felében kiújulnak, az átlagos teljes túlélés 24 hónap, az ötéves túlélési arány 30–40%. A JCOG 1114C fázis III study nagy dózisú metotrexát után, a teljes agy sugárkezeléséhez szimultán hozzáadott temozolomidot vizsgálva negatív eredménnyel zárult, nem javította sem a progressziómentes, sem a teljes túlélést. Pozitív eredménnyel zárult viszont az RTOG1114 vizsgálat, amelyben a rituximab HD-M, vinkrisztin+prokarbazin kombináció négy ciklusa után a második karon alacsony dózisú (23,2 Gy) teljes agybesugárzást végeztek a két ciklus fenntartó ARA-C kemoterápia előtt. A PFS szignifikánsan magasabb volt a besugárzott csoportban, $p=0,015$, a medián értéke 2,1 év volt a kemoterápiakaron, míg nem érte el a mediánt a kemo+ sugár kezelési karon.

Újdonságok agyi áttétekkel kapcsolatosan

Az agyi áttétek megjelenése, akár önmagában, akár szisztémás progresszió mellett, sok fontos kérdést vet fel a kezelő multidiszciplináris csoport számára. Ha extracranialisan nincs manifesztáció, vagy valamilyen hatékony szisztémás terápia kontroll alatt tartja az agyi áttéteken kívülieket, folytatandó-e a megkezdett adjuváns vagy disszeminált betegség miatt alkalmazott kemo-, hormonterápia, molekulárisan célzott kezelés, illetve immunterápia? Rendelkezésre áll-e az agyi áttétek regresszióját is

elérő hatékony szisztémás módszer? Hogyan kombinálható, mennyire toxikus a lokális és szisztémás kezelés? Egy texasi munkacsoport saját kezelési stratégiáját értékelve megállapította, hogy emlőrákban, egy-három oligometasztázis és extracranialis tumormentesség esetén a megkezdett szisztémás kezelés folytatása vagy megváltoztatása nem jelentett különbséget a túlélésben. Ugyanígy HER2-pozitív emlőrák pertuzumab-, trastuzumabkezelése mellett izolált agyi áttétek lokális ellátása (műtét/sugárkezelés, illetve műtét és sugárkezelés) után a kombinált HER2-ellenes kezelés folytatandó, és 35 hónapos medián túlélést eredményez. CDK4/6 gátlóval végzett kezelés során 25, agyi áttétes betegnél történt műtét és/vagy agyi sugárkezelés (14 szimultán, 11 szekvenciálisan), ami nem befolyásolta a szisztémás kezelés toxicitása miatti dóziscsökkentését vagy CDK4/6 felfüggesztését.

Az agyi metasztázisok célzott molekuláris kezelésére irányul egy most induló fázis II klinikai vizsgálat, amelyben, ha SNaPshot és NGS assay-vel végzett szűrés igazolja a genetikai eltérést, CDK, PI3K/mTOR és NTRK/ROS1 gátlót (abemaciclib, paxalisib és entrectinib) kap a beteg. A központi idegrendszeri RANO-kritériumok szerinti válaszadási arány (RR) az elsődleges végpont.

Melanoma agyi áttét egyidejű sugárterápia (SRS) és anti-PD-1 pembrolizumab biztonságosságát és hatékonyságát vizsgálja egy fázis II-es study, három különböző sugárterápiás karral: A kar: 6 Gy öt frakcióban (fx), 9 Gy három frakcióban és 18–21 Gy egy frakcióban. Az első 18/36 tervezett beteg időközi elemzését mutatták be, akik a három különböző sugárterápiás karon kaptak SRS-t. Valamennyi beteg megkapta a PD1-gátlót a 0. napon, amelyet közvetlenül SRS követett két-három napon belül. Hat hónap elteltével a lokális kontroll [94,0% [CI: 65–99,1]], a PFS [50% [24,5–71]], az OS [77,4% [50,3–90,9]] magasabb volt az egyedüli SRS vagy egyedüli pembrolizumabbal szemben. A biztonságosság elsődleges végpontját, amely a harmadik hónap 3-as fokozatú központi idegrendszeri toxicitás hiánya, mindhárom sugárterápiás csoportban teljesítették. Az 1–3. fokozatú toxicitás általános aránya szintén elfogadható tartományon belül esett. *Következtetések:* Az egyidejű SRS és a pembrolizumab egyidejű előzetes eredményei agyi metasztázisokban (NSCLC és melanoma agyi áttéteiben) biztonságos és ígéretes lehetőség a kettős hatóanyaggal végzett kezeléshez képest.

Végül tüdő- és emlőrák agyi áttéteinek szisztémás kezelésére fejlesztett molekulárisan célzott kezelések biztató eredményeit mutatták be: 1. Fázis II vizsgálat igazolta EGFR T739M-mutációt hordozó, nem kissejtes tüdődaganat agyi áttéte ellen az osimertinib hatékonyságát. 2. A lazertinib, egy harmadik generációs EGFR-ellenes TKI-gátló szintén jelentős antitumorális aktivitást mutatott agyi áttétekkel szemben. Végül nagyszámú beteget bevonó HER2 CLIMB vizsgálat agyi áttétes csoportjának (n=291) igen meggyőző eredménnyel zárult elemzését prezentálták. Tukatinibet (TUC), egy nagyon szelektív HER2-kináz-inhibítort adtak trastuzumab+kapecitabin kombinációhoz. Ez az új terápia a lokális kezeléseket mel-

lett megkétszerezte az intracranialis tumorválaszarányt, kétharmadával csökkentette az agyi áttét progresszióját, és majdnem felére csökkentette a halálozási kockázatot. Így HER2+ metasztatikus emlőrák, agyi áttét esetén is hatékonyan alkalmazható új kezelési standardja lehet.

Ajánlott irodalom

1. *Kazuhiko Mishima, et al.* Randomized phase III study of high-dose methotrexate and wholebrain radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma: JCOG1114C. 2500 Oral Abstract Session
2. *Antonio Marcilio, Padula Omuro, et al.* Randomized phase II study of rituximab, methotrexate (MTX), procarbazine, vincristine, and cytarabine (R-MPV-A) with and without low-dose whole-brain radiotherapy (LD-WBRT) for newly diagnosed primary CNS lymphoma (PCNSL). 2501 Oral Abstract Session
3. *Priscilla Kaliopi Brastianos, et al.* Alliance A071401: Phase II trial of FAK inhibition in meningiomas with somatic NF2 mutations. 2502 Oral Abstract Session
4. *Ingo K. Mellinghoff, et al.* Vorasidenib (VOR; AG-881), an inhibitor of mutant IDH1 and IDH2, in patients (pts) with recurrent/progressive glioma: Updated results from the phase I non-enhancing glioma population. 2504 Oral Abstract Session
5. *Macarena Ines, De La Fuente, et al.* A phase Ib/II study of olutasidenib in patients with relapsed/refractory IDH1 mutant gliomas: Safety and efficacy assingleagent and in combination with azacitidine. 2505 Oral Abstract Session
6. *Nancy Ann, Oberheim Bush, et al.* Temozolomide-induced hypermutation is associated with high-grade transformation, distant recurrence, and reduced survival after transformation in initially low-grade IDH mutant diffuse gliomas. 2506 Oral Abstract Session
7. *Stephen Joseph Bagley, et al.* A prospective validation cohort study of baseline plasma cell-free DNA (cfDNA) as a prognostic biomarker in newly diagnosed glioblastoma (GBM). 2508 Clinical Science Symposium
8. *Shiao-Pei S. Weathers, et al.* Phase I/II study to evaluate the safety and clinical efficacy of atezolizumab (atezo; aPDL1) in combination with temozolomide (TMZ) and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM). 2511 Poster Discussion Session
9. *Michael Lim, et al.* Updated safety phase I trial of anti-LAG-3 alone and in combination with anti-PD-1 in patients with recurrent GBM. 2512 Poster Discussion Session
10. *John H. Sampson, et al.* Survival in recurrent glioblastoma (rGBM) patients expressing the interleukin-4 receptor (IL4R) as compared to a matched synthetic control. 2513 Poster Discussion Session
11. *Laetitia Collet, et al.* Clinical outcome of patients experiencing central nervous system progression on first-line pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer in a real-life cohort. 2527 Poster Session
12. *Kevin M. Gallagher, et al.* Postoperative radiation therapy (PORT) impact on clinical outcomes of resected atypical meningioma: A meta-analysis. 2570 Poster Session
13. *Priscilla Kaliopi Brastianos.* Alliance A071701: Genomically guided treatment trial in brain metastases. TPS2573 Poster Session
14. *Julia K Rotow, et al.* Concurrent osimertinib plus gefitinib for first-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). 9507 Oral Abstract Session
15. *Sang-We Kim, et al.* Intracranial anti-tumor activity of lazertinib in patients with advanced NSCLC who progressed after prior EGFR TKI therapy: Data from a phase I/II study. 9571 Poster Session
16. *Nancy U, et al.* Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with previously treated HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases (HER2C-LIMB). 1005 Oral Abstract Session

SZUPPORTÁCIÓ

András Csilla

Három absztrakt bemutatásával kezdem, amelyek felhívják a figyelmet a *geriátriai felmérések és beavatkozások* szükségességére a kemoterápia indítása előtt.

Mohile és munkatársai 718, 70 év feletti beteg esetében végeztek geriátriai felmérést (funkcionális és fizikai állapot, objektív performance státusz, társbetegségek, a beteg által szedett gyógyszerek, kognitív funkció, tápláltsági állapot, pszichés állapot, szociális támogatottság) (1). A felmérés után a betegeket a szükséges kezelésekre irányították. A beavatkozások lényegesen csökkentették a hematológiai (43,6% vs. 36,1%) és nem hematológiai (51,8% vs. 31,8%) G3–G5 mellékhatások számát.

Li és munkatársai 600, 65 év feletti betegnél végeztek geriátriai felmérést és ezt követően egy multidiszciplináris team (onkológus, geriátriai képzettségű nővér, gyógyszerész, gyógytornász, táplálkozási szakember, szociális munkás stb.) javasolta az intervenciókat. 9,9%-kal, $p=0,02$ csökkent a kemoterápia okozta Grade 3–5 toxicitás (2).

A harmadik egy ausztráliai vizsgálat, amelyben 154, 70 év feletti beteg vett részt, egyórási felmérés történt, amit geriáter vezetett, ezt követően indikálták a beavatkozásokat. Az ELFI (funkcionális index) sokkal jobb értékeket mutatott az intervenció csoportban (72 vs. 59, $p=0,001$), kevesebb betegnél kellett korán kemoterápiás kezelést leállítani (33% vs. 55%, $p=0,01$), csökkent a hospitalizációk száma, jobbnak bizonyult a betegek életminősége is (3).

Konklúzió: Az idős, 70 év feletti betegeknél szükséges egy széles körű geriátriai felmérés és intervenció az onkológiai kezelése megkezdése előtt.

Kulcsfontosságú változtatás volt a 2018-as ASCO-irányelvben a *hányinger- és hányáscsillapításban* az olanzapin hozzáadása a hányáscsillapító terápiához magas emetogénitású kemoterápiához négyes kombinációban vagy ha „áttörő hányás” jelentkezik. Egyre több adat van a hármas kombinációval is. A FORESIGHT vizsgálatban olanzapint vagy aprepitantot alkalmaztak, feasibility vizsgálat keretében, szerotonin (5-HT3) -receptor-antagonista, dexamezazonterápia mellé (4). A komplett remissziók száma szignifikánsan jobb lett az olanzapinkaron a késői fázisban (24–120 óra posztkemó) (86,7% vs. 21,4%, $p < 0,001$) és az összesített adatokban (0–120 óra posztkemó) (60,0% vs. 21,4%, $p=0,04$). A hányinger intenzitása csökkent az olanzapinkaron a késői fázisban ($p=0,001$). AE: a depresszió gyakoribb volt az aprepitantkaron (0% vs. 38%, $p=0,01$), más mellékhatásban nem volt különbség.

Konklúzió: Az olanzapin jól alkalmazható hármas kombinációban is, a hatékonyságot további vizsgálatokkal kell megerősíteni.

Immunterápia mellékhatásai (IrAE) témakörben való élet-vizsgálat eredményeit prezentálok. Multicentrikus retrospektív analízist végeztek 12 egyesült királyságbeli centrumban 2125 beteg esetében, akiket immunterápi-

ával kezeltek 2016. június és 2018. szeptember között (5). A betegek monoterápiában (MT) vagy kombinált immunterápiában (CT) részesültek. Vizsgálták: az IrAE \geq grade 2, vagy bármilyen grade endocrinopathiát. Klinikailag szignifikáns IrAE a betegek 34%-ánál jelentkezett; 28% monoterápia és 73% kombinált immunterápia esetén: colitis (10%), thyroiditis (9%), hepatitis (7%) és dermatitis (6%) volt a leggyakoribb, grade 5 IrAE 0,4% volt. 16%-nak volt autoimmun betegsége előtte, ebből 40%-ban keletkezett súlyos mellékhatás.

Fájdalomcsillapítás témában két, akupunktúrával foglalkozó absztraktot emelnék ki. Mindkét vizsgálatban a hagyományos fájdalomcsillapítás mellett alkalmazták. Az első vizsgálatban az elektroakupunktúrát és a Battlefield-féle auricularis akupunktúrás kezelést kapták a betegek a hagyományos terápiaikkal mellett, a kontrollcsoport csak hagyományos kezelést kapott. A betegek legalább egy hónapja befejezték a kemoterápiát és legalább három hónapja volt mozgásszervet érintő fájdalomuk. Mindkét kezeléssel szignifikánsan csökkent a fájdalom és jobb volt a betegek életminősége (6). A második absztraktban a kemoterápia indukálta neuropathiában 10 hetes akupunktúrás kezelés hozzáadása a standard kezeléshez szignifikánsan javította a kemoterápia indukálta neuropathia tüneteit (7).

Konklúzió: A hagyományos fájdalomcsillapítás kiegészítéseképpen gondoljunk az akupunktúrára!

A vénás thromboembolia kezelésében és megelőzésében 11 randomizált vizsgálat metaanalízisét emelném ki, ahol az LMWH lett összehasonlítva a direkt orális antikoaguláns (DOAC) kezeléssel a VTE megelőzésében, ambuláns szolid tumoros vagy lymphomás betegeknél (8). Az MB (major vérzés) és CRNMB (klinikailag releváns, de nem major vérzés), DOAC esetén RR 1,95 [95%-os CI: 0,88–4,30], $p=0,10$ és RR 1,35 [95%-os CI: 0,80–2,27], $p=0,26$, LMWH esetén RR 2,05 [95%-os CI: 1,19–3,51], $p=0,009$ és RR 1,44 [95%-os CI: 1,01–2,05], $p=0,04$.

Konklúzió: A DOAC és az LMWH is hatékony VTE megelőzésére, nem lett szignifikánsan több a vérzések száma DOAC mellett ebben az analízisben. Megjelent az új ASCO-irányelv a VTE kezelésére és megelőzésére, a DOAC-kezelések is bekerültek a javaslatokba bizonyos indikációkban.

Onkokardiológiai témakörben három absztraktot emeltek ki a szervezők.

A kaliforniai vizsgálatban részt vett 14 942 nő, aki emlőtumorban szenvedett és 74 702 nő, aki nem szenvedett emlőtumorban. Átlagosan hétéves utánkövetés történt (9). A kemoterápia a szívelégtelenség (HR: 1,44, 95%-os CI: 1,21–1,72), cardiomyopathia (HR: 2,01, 95%-os CI: 1,02–3,98) és VTE (HR: 3,15, 95%-os CI: 2,62–3,79) relatív rizikóját emelte. A bal oldali emlő besugárzása a carotisbetegség (HR: 5,49, 95%-os CI: 1,22–24,66) és a VTE (HR: 1,65, 95%-os CI: 1,35–2,03), míg a hormonterápia a szívmegeállás (HR: 1,49, 95%-os CI: 1,07–2,09) és a VTE (HR: 1,70, 95%-os CI: 1,42–2,03)

relatív rizikóját növelte. Gyakrabban fordult elő diabetes és hypertonia, a kemo-, hormonterápia és a bal oldali emlő besugárzása is növelte a rizikót (10). A korai, felügyelet alatt végzett *mozgásterápia* emlő- és vastagbél-, heredaganatos betegek kuratív kemoterápiája során javította az életminőséget, a betegek kevésbé voltak fáradékonyak (11).

Konklúzió: A kezelt emlőtumoros betegeknél az utánkövetés során gyakrabban fordultak elő cardiovascularis megbetegedések. A legnagyobb rizikó a kemoterápia. Fontos a prevenció és a korai felismerés!

Végül szeretném megemlíteni, hogy 2020 májusában a *daganatos cachexia* kezelésére megjelent az új ASCO-ajánlás. Diétás tanácsadás, progeszteronanalógok, szteroid javasolható a daganatos cachexia kezelésére. Egyértelművé vált azon gyógyszerek hosszú sora, amelyeknek az alkalmazása nem javasolt erre a célra (például vitaminok, ásványi anyagok, kannabinoidok, melatonin stb.) (12).

Irodalom

1. Mohile SG. A geriatric assessment (GA) intervention to reduce treatment toxicity in older patients with advanced cancer: A University of Rochester Cancer Center NCI community oncology research program cluster randomized clinical trial (CRCT). *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr12009.
2. Li D. Geriatric assessment-driven intervention (GAIN) on chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr 12010.
3. Wee Keng Soo. Integrated geriatric assessment and treatment (INTEGRATE) in older people with cancer planned for systemic anticancer therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr12011.
4. Michelle Chen. Feasibility of olanzapine at reduced dose in highly emetogenic chemotherapy: A randomised controlled trial against aprepitant in triple therapy (FORESIGHT). *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr12807.
5. Anna Claire Olson Brown. Real-world outcomes of immune-related adverse events in 2,125 patients managed with immunotherapy: A United Kingdom multicenter series. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr7065.
6. Jun J Mao. Effects of electroacupuncture and auricular acupuncture for chronic pain in cancer survivors: The PEACE randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr12004.
7. Andrew M Wardley. ACUFOCIN: Randomized clinical trial of ACUpuncture plus standard care versus standard care alone For Chemotherapy Induced peripheral Neuropathy (CIPN). *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr12003.
8. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) and low molecular weight heparin (LMWH) for primary prevention of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory cancer patients. *Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr12088.
9. Heather Greenlee. Risk of cardiovascular disease in women with and without a history of breast cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr12016.
10. Marilyn L. Kwan. Onset of cardiovascular disease risk factors in women with and without a history of breast cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr12017.
11. Gabriella J. F. Effect of a tailored exercise intervention during or after chemotherapy on cardiovascular morbidity in cancer patients. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl):abstr12018.
12. Eric J Roeland. Management of cancer cachexia. ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020 május. DOI: 10.1200/JCO.20.00611