

AZ AMERIKAI KLINIKAI ONKOLÓGIAI TÁRSASÁG 2019. ÉVI KONGRESSZUSÁNAK LEGFONTOSABB ÚJDONSÁGAI

A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság (MKOT) idén is megszervezte az Update '19 rendezvényét, amelyen felkért szerzőink áttekintést adtak az ASCO kongresszuson elhangzott legfontosabb kutatási eredményekről.

András Csilla¹, Bégányi Nóra², Demeter Gyula³, Harisi Revekka³, Hideghéty Katalin⁴, Lakatos Gábor³, Maráz Anikó⁴, Nikolényi Aliz⁵, Oláh Judit⁶, Ostoros Gyula⁷, Peták István⁸, Révész János⁹, Sipőcz István¹⁰, Szentmártoni Gyöngyvér¹¹, Tímár József¹², Torday László⁴, Vajdics Tímea³

¹ Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, Debrecen

² Uzsoki Utcai Kórház, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Karának Oktató Kórháza, Budapest

³ Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

⁴ Szegedi Tudományegyetem, Onkoradiológiai Klinika, Szeged

⁵ Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szeged

⁶ Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

⁷ Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

⁸ Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest; Oncompass Medicine Zrt., Budapest

⁹ Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Miskolc

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 „Education Section” egyik nagy érdeklődésre számot tartó szekciója a *DDR: the DNA response revolution* volt (1). A korszerű új generációs teljesgenom-szekvenálások révén nemcsak a daganatok „driver” génjeiről kapunk információt, hanem lehetőséget adnak arra is, hogy a karcinogenezis szempontjából alapvető etiológiai faktorokat is azonosítsuk, mivel ezek ott hagyják újlenyomataikat az emberi genomban (lásd például az UV- vagy a dohányzásindukált báziscseréket). Ebből a szempontból fontos megfigyelés az, hogy a tüdőrákokban egyértelműen azonosítható az arzén okozta géntípus elsősorban a nemdohányzóknál. Hasonlóan, a nemdohányzóknál húgyhólyagrákjában kimutatható a nitrozamin géntípus hatására, ami felveti a specifikus kémiai karcinogenezis lehetőségét ebben a betegcsoportban. Az aflatoxin karcinogenezisben játszott szerepe nem újdonság, de eddig a májrákkal volt csak ismeretes kapcsolata. Újabb vizsgálatok azonban kimutatták, hogy a fej-nyaki laphámrákok egy részében is azonosítható

génkárosító szerepe, ami a dohányzás és a HPV után a harmadik etiológiai faktort jelentheti.

A *hematoonkológiában* már standard a minimális reziduális betegség (MRD) molekuláris diagnosztikája, aminek alapja az immunglobulin- vagy a T-sejt-receptor individuális géntrendeződése leukémiákban/limfómákban. Az idei ASCO egyik újdonsága annak a keringő-DNS-meghatározáson alapuló IVD-tesztnak a bemutatása, amely szolid daganatokban is lehetőséget ad a személyre szabott MRD-monitorozásra (2). Az eljárás alapja a daganat teljesgenom-szekvenálása, ennek alapján 16 úgynevezett klonális, minden sejtben jelen lévő driver génjének meghatározása. Ennek alapján kialakítanak egy sokgénes, nagy érzékenységű molekuláris tesztet, amelyet a keringő DNS-ből lehet elvégezni. A vizsgálat pozitívításához a 16 génből minimálisan kettő keringésben történő megjelenése szükséges. (Láthatóan egy génre nem lehet alapozni ilyen diagnosztikát, mert még a klonális géneket is veszítheti a daganat a progresszió során.) Az eljárást emlőrákban, tüdőrákban, vastagbélrákban és húgyhólyagrákban tesztelték klinikai körülmények között és igazolták, hogy az MRD molekuláris pozitívítása hónapokkal vagy évekkal is megelőzheti a daganat klinikai kiújulását, illetve negatívítása igen erős pozitív prognosztikai tényező. Ezek alapján

az FDA engedélyezte a Signatera eljárást mint megbízható klinikai tesztet szolid daganatok MRD-monitorozására.

A *checkpointinhibitor terápia* (CIT) leginkább használt pozitív prediktora a PDL-1 fehérje expressziója, illetve az MSI-státusz meghatározása. Az elmúlt években sok olyan daganatgenomikai sajátosság is azonosításra került, amelyek valamennyien befolyásolhatják a daganatok CIT-érzékenységét, mint a mutációs terhelés (TMB), HLA-I-expresszió, PDL-1-génamplifikáció vagy az IFN-jelpálya meghatározó génjeinek mutációi. A fentiek rutinszerű meghatározása meglehetősen fáradságos és költséges munka. Ezért voltak figyelemre méltóak azok az új diagnosztikai eszközök, amelyek új prediktív faktorokat azonosítottak. Ebből a szempontból kiemelkedő jelentőségű volt a Checkmate-64 és -67 melanomavizsgálatok adatainak utólagos elemzése melanomában [3]. Kimutatták, hogy a szérumban emelkedett IL-6- és CRP-szintje a CIT-terápia erős negatív prediktív faktora.

Tüdőrákokban a korai fázisvizsgálatokban arra voltak jelek, hogy a KRAS-mutáns-státusz esetleg egy relatíve egyszerű pozitív prediktort, azonban ezt később nem sikerült megerősíteni. A KRAS-mutáns tüdőrákoknak jellegzetessége a társult STK-11-mutáció, ami KEAP-mutációval is társulhat. A pembrolizumab-kemoterápiával történő kombinációja esetében a daganatban mindkét génhiba külön-külön vagy együttes jelenléte igen erős negatív prediktív faktor [4]. Ugyanakkor ez a genetikai sajátosság más daganatokra nem használható. Az IFN-jelpálya transzkripcionális célpontjai gyakran az SWI-komplex fehérjéi. Ezen gének is mutálódhatnak különféle daganatokban. Ezeknek a géneknek a funkcióvesztő mutációi csak a vastagbél- és veserákokban bizonyultak a CIT negatív prediktív faktorainak, igazolva, hogy minden egyes daganatféleségben szükséges a CIT szempontjából kritikus genetikai vagy fehérjemarkerek szisztematikus azonosítása [5].

Végül érdemes figyelni azokra a *hosszú távú túlélési vizsgálatokra*, amelyek az egyes célzott vagy immunonkológiai terápiák szempontjából kritikus tényezőket tárhatnak fel. Melanomában a BRAF/MEK kombinációs célzott terápia fázis III vizsgálatának (dabrafenib + trametinib) későbbi monitorozása arra irányította a figyelmet, hogy a betegek hosszú távú progressziómentes és teljes túlélése a teljes vagy részleges korai válaszadástól és legcsekélyebb mértékben az úgynevezett stabil betegségtől függ [6]. Ezek a megfigyelések alapvető jelentőségűek az új terápiás eljárások fázis II és fázis III eredményeinek értelmezése/értékelése szempontjából.

Irodalom

1. *Helleday T.* DDR: the DNA response revolution. ASCO Annual Meeting Program, 2019. p. 32.
2. *Iafolla MAY, et al.* J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr2542.
3. *Weber JS, et al.* J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr100.
4. *Skoulidis F, et al.* Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr102.

5. *Alaiwi SA, et al.* Association of polybromo-associated baf (PBAF) complex mutations with overall survival (OS) in cancer patients (pts) treated with checkpoint inhibitors (ICIs). J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr103.
6. *Nathan PD, et al.* Five-year analysis on the long-term effects of dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr9507.

PRECÍZIÓS MEDICINA

Peták István

Dr. Monica M. Bertagnolli elnöki beszédében azt a gondolatot osztotta meg velünk, hogy ma már sokféle terápiás lehetőség közül választhatunk a betegek számára, viszont egyre nehezebben eldönthető, hogy ezek közül melyik a legjobb választás személyre szabottan az adott beteg számára. Ennek az az oka, hogy nem állnak és nem is fognak rendelkezésünkre állni „head-to-head” összehasonlító vizsgálatok minden egyes terápiás lehetőséggel kapcsolatban minden egyedi molekuláris daganattípusra és klinikai helyzetben lévő beteg számára. Hogy ezt a bizonytalanságot demonstrálja, a hatalmas, több 10 ezres hallgatóságot megkérte, hogy szavazzanak, milyen terápiát javasolnának egy nagyon átlagos beteg számára. Egy 75 éves, jó általános állapotú, metasztatikus tüdőadenocarcinomás beteg esetét mutatta be, akinél nem mutattak ki driver mutációt és így első vonalban platinaalapú kemoterápiát kapott. A kezelésre jól reagált, azonban fáradékonyaságra panaszkodott, ami miatt nem tudta folytatni kedvenc időtöltését, a golfot. A kérése ezért az volt, hogy kevésbé megterhelő kezelést kapjon. Dr. Bertagnolli a következő lehetőségek közül választást kérte tőlünk: a) pemetrexed fenntartó kezelés, b) anti-PD-1/DPL-1 gátló fenntartó kezelés, c) anti-PD-1/DPL-1 gátló kezelés progressziókor, d) más, szupportív terápia (itt például nem említette a szintén másodvonásban törzskönyvezett nintedanibkezelést). A szavazás eredménye: 24%, 32%, 30%, 15% volt, ami gyakorlatilag a teljesen random eloszlást, azaz a konszenzus teljes hiányát mutatta. Ehhez hasonló dilemmák egyre gyakoribbak a mindennapi gyakorlatban egyre több daganattípusban. Dr. Bertagnolli megoldási javaslata az volt, hogy ki kell fejleszteni olyan mesterséges intelligencián alapuló tanuló egészségügyi informatikai rendszert, amin keresztül az összes orvos „kollektív” klinikai tapasztalata minden egyes beteg esetében hasznosul. Ennek első feltétele, hogy a betegek kórtörténete ne csak szabad szöveges text formában kerüljön rögzítésre, hanem előre meghatározott paraméterek, kódok nyelvén. Az egyetemes, globális kommunikáció és tapasztalatmegosztás érdekében javasolta az úgynevezett mCODE bevezetését. Ez elősegítené, hogy egyre inkább valóélet-evidenciát használjunk a sok ritka molekuláris altípus leghatékonyabb kezelési lehetőségeinek azonosítására.

Jelenleg a molekuláris altípusok hatékony terápiás lehetőségekhez kötéséhez az ASCO megoldása egy nagy precíziós onkológiai vizsgálat, a TAPUR. A TAPUR (Tar-

geted Agent and Profiling Utilization Registry Study) az ASCO által vezetett study, amibe bárki irányíthat ismert molekuláris profilú beteget, akinek a kezeléséről egy központi molekuláris „tumor board” (oncoteam) dönt. Eddig 1500 beteget irányítottak 420 molekuláris célpont alapú kezelési karba. Az idei ASCO-n két pozitív kart mutattak be. Az egyik a CDK 4/6 gátló palbociclib hatékonyságát mutatta ki CDKN2A (p16INK4a/ARF), azaz a CDK működését fékező tumorsuppresszor gén funkcióvesztő mutációi esetében nem kissejtes tüdődaganatokban (1). A másik kar a pembrozilumab hatását mutatta ki magas TMB (tumor mutation burden) esetében emlődaganatokban (2). Az egy megabázisra eső mutációk számának interpretálása a checkpointinhibitorok hatásosságának előrejelzésére jelenleg nem egységes és valószínűleg szövettani típusonként fog változni. Ezért nagyon fontos információ, hogy a pembrozilumabra jól válaszoló emlődaganatos betegek TMB-értéke 9 és 37 mut/Mb között volt. A TAPUR vizsgálói két új kart jelentettek be, amelyek érdekessége, hogy ezek már szövettanitípus-agnosztikusak, azaz bármilyen daganattípus beválasztható a megfelelő molekuláris célpont jelenlétében. Az egyik kar az olaparibot vizsgálja BRCA1/2 mutáns szolid daganatokban, a másik az afatinibet vizsgálja NRG1 (neuregulín) -transzlokáció esetében, amely az emberi daganatok 0,2%-ában fordul elő. A fúziós NRG1 fehérje autokrin növekedési faktora a HER-3/HER-4 komplexnek, amit a pan-ERB-gátló afatinib gátolni képes. Ezzel a célponttal már beléptünk az 1% alatti gyakoriságú célpontok csoportjába. Azonban jelenleg 600 daganat hatmillió mutációját ismerjük. A jelenlegi klinikai vizsgálatok, beleértve a fent említett TAPUR-t is, egyelőre csak egy-egy molekuláris markerhez köti a beválasztást. A való életben a valós betegek egy jelentős részénél, egynél több molekuláris elváltozás van jelen egyszerre, és minden mutáció több terápiás lehetőséggel kapcsolatban. Azaz nemcsak a sok ritka mutáció jelenti a kihívást, hanem ezek kombinációja is. Ezért van szükség a kollektív és mesterséges intelligencia segítségére, hogy a driver mutációk minden egyes kombinációjára megtaláljuk az elsőként választandó terápiát.

Irodalom

1. Ahn ER, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr9041.
2. Alva AS, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr1014.

EMLŐ ADJUVÁNS KEZELÉSE

Szentmártoni Gyöngyvér

Az adjuváns endokrin kezelés típusának és hosszának optimális megválasztása állandó és izgalmas kérdés évek óta. A várható haszon és a kiterjesztett endokrin terápia okozta mellékhatások nehéz döntés elé állítják az onkológust, a páciensek felvilágosítása elengedhetetlen, de még így is sok a terápiaelhagyás.

A *TAILORx vizsgálat* (1) idén is hozott új eredményeket: a kemoterápia a közepes kockázatú csoportban a legtöbb nő számára nem előnyös. Az Oncotype DX vizsgálat viszont azonosíthatja azokat az alacsony rizikójú HR-pozitív és Her2-negatív tumorokat, ahol a kemoterápia elhagyható. Az intermedier tartomány rizikóscore (RS) 16–25 szűkebb sávba tartozó premenopauzális és az 50 évesnél fiatalabb nők esetében az eredmények azt mutatták, hogy a kemoterápia adásának lehet előnye, ezért itt a kemoterápiát meg kell ajánlani. Nem világos azonban, hogy ez az előny a kemoterápia vagy a kemoterápia által kiváltott endokrin szuppresszió hatásának köszönhető.

A klinikai adatok alapján *történő kockázatbecslés kiegészítése* molekuláris génvizsgálatokkal nemcsak az endokrin +/- kemoterápia eldöntésében segíthet, hanem az endokrin kezelés hosszának megválasztásában is. Korábban az aTTom klinikai vizsgálatban a 10 éves tamoxifenkezelés a betegségmentes periódus növekedésével járt ugyan, de szignifikánsan nőtt az endometriumcarcinoma előfordulása. A jelenleg bemutatott Trans-aTTom (2) vizsgálatba nyirokcsomó-pozitív betegeket választottak be, és egy 11 tagból álló géntesztel képesek voltak azt a fokozott kockázatú betegcsoportot elkülöníteni, ahol a kiterjesztett endokrin terápia előnnyel járhat.

Neoadjuváns/adjuváns Her2-ellenes terápia. Az adjuváns trastuzumab bevezetése előtt rossz prognózis jellemezte ezt a betegcsoportot, azóta azonban sokat javultak a túlélési adatok. A kiújulás kockázatának további csökkenését látjuk a kettős vagy szekvenciális gátlás bevezetése óta. Az APHINITY vizsgálatban a hároméves iDFS (invasive disease free survival) 94%. Nemrégén a KATHERINE vizsgálat eredményei alapján sikerült bevezetni az adjuváns T-DM1 kezelést a neoadjuváns terápia utáni reziduális tumorok kezelésére, a hároméves iDFS 77%-ról 88%-ra javult ezen betegcsoportban. A neoadjuváns terápiára adott válasz és a patológiai komplett remisszió fontos prognosztikus markerré vált, jól segíti az onkológust a napi gyakorlatban.

Hurvitz és munkatársai mutatták be a fázis III KRISTINE vizsgálat eredményeit (3). Itt neoadjuváns hat ciklus T-DM1 + pertuzumab versus hat ciklus docetaxel-karboxoplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCHP) kezelést kaptak a betegek a két karon. Az első eredményeket már korábban bejelentették, miszerint a pCR aránya alacsonyabb volt a T-DM1- és pertuzumabkaron a TCHP-hez képest (44% vs. 56%). A pCR-t elérő betegek folytatták a biológiai terápiát, reziduális tumor esetében a kemoterápiát tovább lehetett adni az adjuváns szakaszban is. A study eredményei alapján több fontos következtetést vontak le. A pCR-t elért betegek hosszú távú túlélési adatai közel azonosak és kiválóak voltak mindkét karon, valamint a T-DM1-karon lényegesen kevesebb volt a grade 3 és 4-es mellékhatások aránya. A patológiai válasz a neoadjuváns terápia után funkcionális biomarkerként szolgálhat, amellyel azonosítani lehet azokat a II. vagy III. stádiumú betegségben szenvedő betegeket, akik kevesebb kemoterápiával is jól

kezelhetőek (kemoterápia-deeszkaláció). A beteg komorbiditásától és ECOG státuszától függően optimális neoadjuváns terápiát tudunk ajánlani a pácienseknek.

Ma I. stádium esetén a betegnek műtétet és adjuváns taxan-trastuzumabot javasolunk, II. és III. stádium esetén neoadjuváns terápia jön szóba és duális Her2-gátlás. A patológiai válasz jó előre jelzi, hogy kinek van szüksége további adjuváns kemoterápiára a Her2-gátlás mellett. Ugyanakkor tovább folytatódnak azok a klinikai vizsgálatok, amelyeknek fontos kérdése a kemoterápia-deeszkaláció.

Fontos bejelentés történt az *APHINITY vizsgálat biomarker-alkalmazásáról* is [4], ugyanis bemutatták a HER2-pozitív betegek átfogó genomikai elemzésének eredményeit. Jelenleg ez a legnagyobb, adjuváns betegek bevonásával végzett biomarker-kutatás a Her2-pozitív emlődaganatok vizsgálata során. A PI3K/PTEN/AKT útvonal alterációi és a MYC hibái rossz prognózist jelentenek, míg a TOP2A jó prognózist jelent, függetlenül az antraciklinkezeléstől. Az immunmarkerek, a tumor-infiltráló limfociták (TIL) jelenléte jó prognózist jelent. Itt is elsősorban prognosztikus jelentőséggel bírnak az adatok, a pertuzumabelőny trendszerű inkább, tehát prediktív szerep egyelőre nem igazolódott.

Ajánlott irodalom

1. Sparano JA. Impact of clinical risk category on prognosis and prediction of chemotherapy benefit in early breast cancer (EBC) by age and the 21-gene recurrence score (RS) in TAILORx. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr503.
2. Bartlett J. Trans-aTTom: Breast Cancer Index for prediction of endocrine benefit and late distant recurrence (DR) in patients with HR+ breast cancer treated in the adjuvant tamoxifen – To offer more? (aTTom) trial. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr505.
3. Hurvitz SA, et al. Neoadjuvant trastuzumab (H), pertuzumab (P), and chemotherapy versus trastuzumab emtansine (T-DM1) and P in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) –positive breast cancer (BC): Final outcome results from the phase III KRISTINE study. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr500.
4. Krop IE. Genomic correlates of response to adjuvant trastuzumab (H) and pertuzumab (P) in HER2+ breast cancer (BC): Biomarker analysis of the APHINITY trial. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr1012.

METASZTATIKUS EMLŐDAGANATOK

Nikolényi Aliz

Az áttétes emlődaganatok kezeléséhez kapcsolódó új eredmények az emlődaganatok három molekuláris altípusának megfelelően összegezhetőek.

Hormonreceptor-pozitív áttétes emlőrák

Sara Hurvitz és munkatársai [1] mutatták be a MONALEESA-7 fázis III klinikai vizsgálat teljes túlélési (OS) eredményeit. Ez az egyetlen klinikai vizsgálat CDK 4/6

gátló és endokrin terápia kombinációval, amelyet kizárólag pre- vagy perimenopauzás betegekre terveztek. A vizsgálatban n = 672 pre/peri menopauzás nőbeteg kezelését végezték ribociclib + nem szteroid aromatázgátló/tamoxifen + goserelin vagy placebo + nem szteroid aromatázgátló/tamoxifen + goserelin kombinációval, akik hormonreceptor-pozitív (HR+), HER2-negatív (HER2-) áttétes betegségük miatt korábban endokrin terápiában nem részesültek. A korábbi publikációk igazolták a CDK 4/6 gátló terápia előnyét a progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében, amely jelen vizsgálatnak is az elsődleges végpontja volt. A ribociclib + endokrin terápia kombináció szignifikánsan javítja a teljes túlélést az endokrin monoterápiához képest, a halálozás kockázata 29%-kal csökken (p = 0,00973, HR [95%-os CI]: 0,712 [0,535–0,948]). Medián 34,6 hónap utánkövetési idő után a betegek 17%-a volt terápián a kontrollkaron, ehhez képest a vizsgálati karon még terápián lévő betegek aránya kétszeresnek, 35%-nak adódott. Ribociclib + endokrin terápiát követően szignifikánsan hosszabb volt az első kemoterápia adásáig és a következő terápián bekövetkező progresszióig vagy halálozásig eltelt idő. A vizsgálati eredmény unikumnak számít egyelőre, hiszen első alkalommal publikáltak teljes túlélési előnyt CDK 4/6 gátló + endokrin terápia kombinációval HR+, HER2-áttétes emlődaganatok esetén.

Több előadást mutattak be az endokrin rezisztencia és a CDK 4/6 gátló rezisztencia kérdésével kapcsolatban, amelynek jelentőségét a CDK 4/6 érában az adja, hogy a CDK 4/6 gátló terápia minden klinikai alcsoportot magába foglaló progressziómentes túlélési előnyének ismerete mellett fontos tudnunk, hogy vannak olyan betegek, akik a CDK 4/6 gátló terápia mellett is igen korán progressziót mutatnak. Jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan biomarker, amelynek segítségével ezeket a betegeket azonosítani tudnánk. Pedram Ravazi és munkatársai [2] mutatták be a PALOMA-3 vizsgálat biomarker-elemzésének eredményeit. A CDK 4/6 gátló terápia megkezdése előtt a tumormintából mutációanalízis történt. Az adatok alátámasztották, hogy az RB1 és FAT1 génekben bekövetkező funkcióvesztő mutáció szignifikánsan rosszabb prognózissal társul, amely felelős az intrinszik CDK 4/6 gátló rezisztenciáért. A CDK 4/6 gátló terápiát követően megnövekszik az RB1-, CCDN1-, FGFR1-, ESR1-, PTEN-, NF1-, MDM4- és TP53-alterációt mutató daganatok aránya, amelyek szerepet játszhatnak a szerzett CDK 4/6 gátló rezisztencia kialakulásában. Ben O’Leary [3] prezentációjából megtudhattuk, hogy a CDK 4/6 gátló terápia megkezdése előtti úgynevezett baseline keringő tumor-DNS (ctDNA) analízisének eredményei is összefüggésben állhatnak a betegség prognózisával. A keringő tumor-DNS mutációs mintázata és a kópia-szám-eltérések hasonlóak a primer emlődaganat mutációs térképéhez. Rosszabb prognózissal és korai progresszióval társul a 10%-nál magasabb tumorarány, TP53-mutáció és FGFR1-alteráció jelenléte mind a

placebo + fulvestrant, mind a palbociclib + fulvestrant kezelési karon. Úgy tűnik, hogy a mutációs mintázat korrelál a betegség bizonyos klinikai jellemzőivel, így ESR1-mutáció esetén gyakrabban jelenik meg áttét csontlokalizációban, míg TP53-mutáció esetén a lágyszövet-, nyirokcsomó- és viscerális áttétek a gyakoribbak.

Pozitív áttétes emlőrák

Az idei ASCO-n három olyan klinikai vizsgálat eredményeit ismertették, amelyek új irányt jelenthetnek a HER2-pozitív áttétes emlődaganatok kezelési algoritmusában.

Hope S. Rugo (4) prezentálta a SOPHIA fázis III klinikai vizsgálat eredményeit. A vizsgálatba olyan HER2-pozitív áttétes emlődaganatos betegeket vontak be, akik korábban 1–3 vonalban részesültek már szisztémás kezelésben áttétes betegségük miatt, és ebből legalább két vonalban anti-HER2-terápiát kaptak, beleértve a pertuzumabot is. A vizsgálatban a trastuzumab + kemoterápia került összehasonlításra a margetuximab + kemoterápia kombinációval. A margetuximab egy HER2-ellenes monoklonális antitest, amelynek Fc része áttervezett, affinitása az aktiváló CD16A receptorához fokozott, míg a gátló CD32B receptorához kisebb mértékű. A hatásmechanizmust tovább bonyolítja, hogy a receptorokhoz való affinitás függ a fenti receptorok allélvariánsától is. Korai klinikai vizsgálatokból tudjuk, hogy a CD16A F allélvariáns rossz prognózissal társul, amelyet nem befolyásol pozitívan a trastuzumab hozzáadása sem a kemoterápiához. A centrális analízis eredményei szerint a vizsgálati karon a medián progressziómentes túlélés 5,8 hónap, a kontrollkaron 4,9 hónap volt, a betegség progressziójának kockázata 24%-kal csökken ($p = 0,033$, HR [95%-os CI]: 0,76 [0,59–0,98]). A vizsgálok értékelése alapján a medián progressziómentes túlélés 5,6 hónap vs. 4,2 hónap volt. Az objektív tumorválasz (22,1% vs. 16%, $p = 0,060$) és a klinikai haszon aránya (36,6% vs. 24,8%, $p = 0,003$) szignifikánsan jobb volt az experimentális karon. Releváns eredményként jegyezhetjük fel, hogy a rossz prognózist jelentő FcR/CD16A 158F allélt hordozók esetén első alkalommal igazolódott PFS-előny anti-HER2-terápiával. A margetuximab + kemoterápia kombináció 32%-kal csökkenti a progresszió kockázatát ebben a betegcsoportban ($p = 0,005$, HR [95%-os CI]: 0,68 [0,52–0,90]) a trastuzumab + kemoterápia kombinációhoz képest.

Christina Saura (5) a fázis III NALA klinikai vizsgálat eredményeit prezentálta, amelyben a neratinib + capecitabin kombinációs kezelés hatékonyságát vetették össze a lapatinib + capecitabin kombinációval. A vizsgálatba $n = 621$, HER2-pozitív áttétes emlődaganatos beteget vontak be, akik korábban legalább két vonalban kaptak anti-HER2-terápiát. Az első interim analízis egy szerény, 2,2 hónapos progressziómentes túlélési előnyt igazolt a neratinib kombinációval. A progresszió és halálozás kockázata 24%-kal csökkent a vizsgálati karon ($p = 0,0059$; HR [95%-os CI]: 0,76

[0,63–0,93]). Teljes túlélési előny nem igazolódott. A neratinibterápia mellett gyakoribb volt a bármilyen súlyosságú hasmenés (83% vs. 67%), illetve a grade III hasmenés első megjelenéséig eltelt idő lényegesen hosszabb volt a lapatinibkezelési karon (11 nap vs. 38 nap). Annak ellenére, hogy a neratinibterápiát kapó betegek esetében gyakrabban fordult elő hasmenés, és a grade III hasmenés első megjelenéséig eltelt idő is lényegesen rövidebb volt, a terápiát véglegesen felfüggesztő betegek aránya nem volt nagyobb. Összességében véve a capecitabinkezelés mellett több beteg hagyta abba a terápiát, mint a neratinibkezelési karon, amelynek oka a gyakrabban fellépő kéz-láb szindróma volt. A neratinib + capecitabin kombináció egy új harmadvonalbéli terápiás lehetőség lehet elfogadható mellékhatásprofittal.

Zefei Jiang (6) mutatta be a PHENIX fázis III klinikai vizsgálat eredményeit, amelyben olyan HER2-pozitív áttétes emlődaganatos betegek kezelését végezték pyrotinib + capecitabin vs. placebo + capecitabin kombinációval, akik korábban taxántartalmú kemoterápiás kezelésben részesültek és áttétes betegségük az első vonalbeli trastuzumabkezelés alatt vagy azt követően progrediált. A pyrotinib egy kis molekulatömegű irreverzibilis receptor tirozinkináz-gátló, amely gátolja az EGFR-t, HER2- és HER4-receptort egyaránt. A vizsgálati karon szignifikáns progressziómentes túlélési előny igazolódott, a pyrotinib abszolút hét hónappal növelte meg a progressziómentes túlélést (11,1 hónap vs. 4,1 hónap, $p < 0,001$, HR [95%-os CI]: 0,18 [0,13–0,26]). A mellékhatásprofil kedvező volt.

Tripla negatív áttétes emlőrák

Számos klinikai vizsgálat van folyamatban tripla negatív áttétes emlődaganatok esetén immunellenőrző-pont-gátlókkal. *Peter Schmid (7)* prezentálta az IMpassion130 vizsgálat legújabb teljes túlélési eredményeit, amelyben megerősítést nyert, hogy a PD-L1-pozitív betegpopulációban az atezolizumab hozzáadása a nab-paklitaxel kezeléshez, szignifikánsan javítja a teljes túlélést (18 hónap vs. 25 hónap, HR [95%-os CI]: 0,71 [0,54–0,93]).

Összefoglalás

1. Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív áttétes emlődaganatok esetében teljes túlélési előny igazolódott ribociclib + endokrin terápia kombinációval premenopauzás betegek esetén, első vonalban.
2. Biomarker-elemzések folyamatban vannak az endokrin rezisztencia, valamint a CDK 4/6 gátló rezisztencia hátterének pontosabb megismerése, azonosítása céljából. Egyelőre a napi gyakorlatba ezek az eredmények nehezen integrálhatóak.
3. HER2-pozitív áttétes emlődaganatok esetén újabb anti-HER2 kombinációs terápiákkal igazolódott túlélési

- előny, amelyek a jövőben szelektált betegcsoportokban beilleszthetők lehetnek a terápiás algoritmusba.
4. Tripla negatív áttétes emlődagasztatok esetén az immunellenőrzőpont-gátló atezolizumab hozzáadása a nab-paklitaxel kemoterápiához túlélési előnyt jelent a PD-L1-pozitív betegpopuláció számára.

Irodalom

1. Hurvitz SA, et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstrLBA1008.
2. Razavi P, et al. Molecular profiling of ER+ metastatic breast cancers to reveal association of genomic alterations with acquired resistance to CDK4/6 inhibitors. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr1009.
3. O'Leary B, et al. Genomic markers of early progression on fulvestrant with or without palbociclib for ER+ advanced breast cancer in the PALOMA-3 trial. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr1010.
4. Rugo HS, et al. SOPHIA primary analysis: A phase 3 (P3) study of margetuximab (M) + chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) + C in patients (pts) with HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr1000.
5. Saura C, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr1002.
6. Jiang Z, et al. Pyrotinib combined with capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: A randomized phase III study. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr1001.
7. Schmid P, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr1003.

A NYELŐCSŐRÁK, A GYOMORTUMOROK ÉS A GIST KEZELÉSÉNEK AKTUALITÁSAI

Sipőcz István

Úgy gondolom, hogy figyelembe véve a mai magyar realitást, a napi gyakorlatot, egyértelműen megváltoztatott eredményről egyik daganatfajtában sem számoltak be, amellet, hogy több új terápiás lehetőség is megjelent.

Nyelőcsőrákban egy immunterápiás vizsgálatot, a KEYNOTE-181 studyt ismertették, aminek alapján másodvonalban laphámrákban és PD-L1-pozitív CPS ≥ 10 adenocarcinomában a jövőben standard terápiának tekinthető a pembrolizumab-monoterápia (1).

A GEJ- (gastrooesophagealis junctio) tumorokat egyre inkább a gyomortumoroknak megfelelően kezelik, egy direkt ennek a betegcsoportnak szánt vizsgálatról számoltak be, a MEMORI trialról, ahol

PET-pozitív operábilis GEJ-tumorokban, indukciós kemoterápiát követően 14 nappal ismét PET-CT történt, majd a válaszolókat kemoterápiával, a nem válaszolókat a CROSS vizsgálatnak megfelelő kemoradioterápiával kezelték tovább. Bár a reszekciós ráta hasonló és a patológiai válasz jobb volt a kemoradioterápiás karban, a túlélésben ez nem tükröződött, sőt a tisztán kemoterápiás karban a túlélés sokkal jobb volt (2). Érdekes vita volt arról, hogy vajon a FLOT tekinthető-e standard kezelésnek operábilis GEJ-tumorban, és a többség igennel szavazott, azonban T4 tumor és nagyméretű nyirokcsomók esetében a TNT (totál neoadjuváns, illetve perioperatív) megközelítés is szóba jön, ahol a kemoterápia és a kemoradioterápia (hasonlóan a rectumtumorokhoz) egyaránt része a preoperatív ellátásnak.

A legtöbb újdonság, ahogy az várható is volt, a gyomortumorok kapcsán hangzott el.

Operábilis gyomorrákban egy nagy japán vizsgálatot közöltek (JCOG0912 study), amiben bebizonyosodott, hogy I. stádiumú korai gyomorrákban a laparoszkópos distalis gastrectomia (Billroth II) egyenértékű a nyitott műtéttel (legalábbis Japánban) (3).

Pecsétyűrűsejtes operábilis gyomortumorban a PRODIGE 19 fázis II vizsgálat az upfront sebészeti ellátást, majd az azt követő adjuváns kemoterápiát hasonlította össze a perioperatív kemoterápiával (ECX-et adva), ahol is a már elavultnak tekinthető perioperatív protokoll sem hozott rosszabb eredményt. Figyelembe véve azt is, hogy a korábbi adatok alapján a taxántartalmú kemoterápiák a leghatékonyabbak pecsétyűrűsejtes tumorban, a standard ellátásnak a perioperatív FLOT javasolható ebben a tumortípusban is (4).

Egy másik ázsiai vizsgálatban (ARTIST 2) D2 gastrectomián átesett betegekben hasonlították össze az egyéves adjuváns S1, a féléves adjuváns SOX (S1+ oxaliplatin) és az adjuváns SOX + kemoradioterápia (S1-gyel) kezeléseket eredményeit.

A vizsgálat alapján az adjuváns SOX hozta a legjobb eredményt, a radiokemoterápia nem tett hozzá semmit, az S1-kezelés volt a legkevésbé hatékony (5). Hozzá kell tenni, hogy még az S1-karban is sokkal jobb betegségmentes túlélés volt tapasztalható, mint a FLOT esetén, ami ismételtén utal az ázsiai gyomortumorok eltérő természetére.

Az előrehaladott gyomorrákokról is több beszámoló hangzott el. Egy érdekes angol vizsgálatban (G02 study) gyenge állapotú és idős betegekben sikerült igazolni, hogy jelentős dóziscsökkentéssel adott (60%-os dózisban) Capox-kezelés sem rontotta a betegek túlélési esélyeit (6). (Tehát amit eddig is csináltunk a napi gyakorlatban, az bizonyítottan is jó.)

Immunterápiás vizsgálatokban a KEYNOTE-059 vizsgálat hosszabb utánkövetését közölték, aminek alapján harmadvonalban a pembro továbbra is standard kezelésnek számít PD L-1+, CPS ≥ 1 gyomor- és GEJ-tumorokban (7).

A KEYNOTE-062 első vonalbeli fázis III vizsgálatban a pembrot platina-5-FU kemoterápiával egyenértékűség, a pembro + kemoterápiát a kemoterápiával pedig terápiás előny szempontjából hasonlították össze. A vizsgálat alapján a pembro PD L-1 +, CPS \geq 1 tumorokban nem rosszabb, CPS \geq 10 tumorokban pedig jobbnak tűnik, mint a kemoterápia önmagában, tehát a vizsgálat ebből a szempontból pozitív lett. Azonban a másik cél nem teljesült, tehát a pembro + kemo nem lett jobb, mint a kemo (sem a CPS \geq 1, sem a CPS \geq 10 kohorszban) (8).

HER-2-pozitív gyomorrákban rendkívül ígéretes eredményeket közöltek az MSKCC-ből (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) pembro + trastuzumab + ca-pox protokollal történő kezeléssel. A teljes válaszási arány 88,6% volt, fázis III vizsgálat zajlik ebben a beteganyagban (9).

Teljes szimpóziomot szenteltek az immunterápiának ebben a betegcsoportban, ahol egyértelműen azt az üzenetet fogalmazták meg, hogy az immunterápia meg fogja változtatni a gyomorrák és a nyelőcsőrák kezelését a közeljövőben. A The Cancer Genom Atlas molekuláris alcsoportjai alapján a nyelőcsőláphámrákban, a HER-2-pozitív CIN (kromoszómainstabil), az EBV-pozitív és az MSI high gyomorrákban is hatékony az immunterápia, egyedül a GS (genom stabil vagy diffúz) gyomorrákban nem használ, ott talán a claudinellenes antitest hozhat áttörést. Jelenleg azonban az immunterápiás szerek ára határt szab széles körben történő alkalmazásuknak (a „financial toxicity” ékes példajaként).

Végül GIST-ben egy fázis II vizsgálat alapján a cabozantinib harmadvonalban némileg hosszabb progressziómentes túlélést hozott, mint korábban a regorafenib, kérdés, hogy lesz-e ez alapján összehasonlító vizsgálat, de egyébként a GIST kezelését megváltoztató eredményt nem mutattak be (10).

Irodalom

1. Shah MA, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase 3 KEYNOTE-181 study. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4010.
2. Lorenzen S, et al. PET-directed combined modality therapy for gastroesophageal junction cancer: First results of the prospective MEMORI trial. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4018.
3. Katai H, et al. Randomized phase III trial of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer [JCOG0912]. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4020.
4. Eveno C, et al. Adjuvant chemotherapy versus perioperative chemotherapy (CTx) for resectable gastric signet ring cell (SRC) gastric cancer: A multicenter, randomized phase II study (PRODIGE 19). J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4019.
5. Park SH, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4001.
6. Hall PS, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4006.
7. Wainberg ZA, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4009.
8. Taberero J, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstrLBA4007.
9. Janjigian YY, et al. First-line pembrolizumab (P), trastuzumab (T), capecitabine (C) and oxaliplatin (O) in HER2-positive metastatic esophagogastric adenocarcinoma. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4011.
10. Schoffski P, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr11006.

MÁJ, PANCREAS

Torday László

Az elnöki szekcióban tárgyalták a fázis III POLO vizsgálat eredményeit, amely a fenntartó olaparibkezelés hatását vizsgálta első vonalbeli platinabázisú kemoterápiát követően csírasejtvonalas BRCA-mutációt hordozó metasztatikus pancreasrákban szenvedő betegeken. Ebbe a nemzetközi, randomizált, dupla vak és placebokontrollált klinikai vizsgálatba olyan betegek kerültek be, akik több mint 16 hét első vonalbeli platinabázisú kezelésen már túlestek és ezen nem progrediáltak. A betegeket 3:2 arányban randomizálták napi 2 \times 300 mg olaparibra vagy placebóra. A szűrési fázisban 3315 beteget vizsgáltak meg, ezek közül 247 esetben detektáltak csírasejtvonalas BRCA-mutációt. Az olaparibkarra 92, a placebokra pedig 62 beteg került. Az olaparib fenntartó kezelés szignifikánsan javította a progressziómentes túlélést (PFS-t) a placebohoz képest (7,4 vs. 3,8 hónap, HR: 0,53, p = 0,038). A PFS javulása független volt a megelőző platinabázisú kezelésre mutatott választól. A PFS-rátát 6, 12, 18 és 24 hónapnál is meghatározták, 6 hónapnál az olaparibkaron ez körülbelül kétszerese volt a placebokaron észlelnél, ez az arány a későbbiek során is fennmaradt. Egy interim, a várt események 46%-ának bekövetkezése után elvégzett teljes túlélés (OS) analízise nem detektált a két kar között szignifikáns differenciát. Az olaparib a placebohoz képest tovább javította a válaszrátát (ORR: 23,1% vs. 11,5%), komplett remisszió (CR) is előfordult, és a válasz időtartamát (DoR) is jelentősen megnyújtotta (24,9 vs. 3,7 hónap). A fentiek alapján a fenntartó olaparibkezelés az előbb említett betegcsoportban szignifikáns és klinikailag jelentős módon megnövelte a PFS-mutatókat (1).

Szintén beszámoltak az AACT fázis III multicentrikus, nemzetközi, randomizált klinikai vizsgálat eredményéről. A vizsgálatban 866, R0-ra vagy R1-re reszekált pancreas ductalis adenocarcinómában szenvedő betegeket választottak be. A betegeknél az egyik karon a standard adjuváns gemcitabinkezelést alkalmazták, míg a másikon ezt standard dózisú nab-paklitaxellel egészítették ki. A betegek 72%-a volt nyirokcsomó-pozitív, R1 reszekció az esetek 22%-ában fordult elő. A nab-paklitaxel/gemcitabin kezelést az egyik karon a betegek 66%-a, a másik karon pedig 65%-a fejezte be. A betegségmentes túlélést (DFS) központi radiológiai elemzéssel meghatározva a két kar között nem volt szignifikáns különbség (19,4 vs. 18,8 hónap, HR: 0,88, P = 0,1824). A vizsgálat által meghatározott medián DFS-ben azonban szignifikáns különbség mutatkozott (16,6 vs. 13,7 hónap, HR: 0,82, P = 0,06). A két kezelés között a nab-paklitaxel/gemcitabin kar javára OS-előny is realizálódott (40,5 vs. 36,2 hónap, HR: 0,82, p = 0,045). A vizsgálat

kapcsolatban kiemelendő, hogy a gemcitabinkar DFS-e jobb volt, mint a történelmi adatok, az eredmények alapján a nab-paklitaxel/gemcitabin kezelés opcióként javasolható olyan betegek számára, akik a FOLFIRINOX-kezelésből nem profitáltak [2].

Újdonságok a hepatocellularis carcinomá (HCC) kezelésében

A kongresszuson publikálták a KEYNOTE-240 klinikai vizsgálatot, amelyben 413, sorafenibprogrediáló vagy sorafenibintoleráns, HCC-ben szenvedő beteget randomizáltak pembrolizumab- (200 mg háromhetente) vs. placebokra. Fontos kiemelni, hogy a klinikai vizsgálatba csak Child-Pugh „A”, ECOG, PS: 0–1 és fő portális vénainvaziót nem mutató betegeket választottak be. A pembrolizumab definitív OS-előnyt adott, azonban a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (13,9 vs. 10,6 hónap, HR: 0,781, P = 0,0238). A PFS vonatkozásában is javulás történt megfigyelhető (3 vs. 2,8 hónap, HR: 0,718, P = 0,022), azonban ez sem bizonyult szignifikánsnak. A két karon a 12 hónapnál meghatározott PFS-ráta 19,4 vs. 6,4% volt. A pembrolizumab ebben az előkezelt betegcsoportban 18,3%-ban indukált tumorválaszt, a komplett remissziók aránya pedig 2,2% volt. Ez szignifikáns előnyt jelentett a placebohoz képest. A kezelés során nem észleltek a pembrolizumab vonatkozásában új toxicitási szignált, sem pedig hepatitisvírustiter-kiugrást [3].

Néhány adat a ChekMate 040 vizsgálatból is közlésre került. Ebben a vizsgálatban előrehaladott, sorafenibprogrediáló vagy sorafenibintoleráns betegeket vizsgáltak különféle nivolumab és ipilimumab kombinációs kezelésekkkel. Az adatok szerint a NIVO1/IP13 háromhetente adott kombináció eredményei (ORR és OS) bizonyultak a legjobbnak, a CR-ek aránya is ezen a karon volt a legjobb. A teljes betegpopulációt tekintve a CR-t/partialis remissziót mutató betegek esetében a 36 hónapos OS-ráta 70 és 80% között volt, ilyen jó túlélési adatot ebben a betegpopulációban még nem sikerült elérni [4].

A SURF klinikai vizsgálatban 3 cm-nél kisebb HCC-k sebészi és RFA-kezelését vetették össze. A két kezelési modalitás között az adatok szerint a relapsusmentes túlélésben nem volt szignifikáns differencia (n = 600, sebészet vs. RFA, 2,98 vs. 2,76 hónap). A sebészi beavatkozás javára tapasztalható minimális előny, azonban több laesio kezelése esetén szignifikánsan megnövekedhet [5].

Újdonságok az epeúti carcinomák kezelésében

A lokálisan előrehaladott és a metasztatikus epeúti tumorok másodvonalbeli kezelésével kapcsolatban folytatták le az ABC-06 klinikai vizsgálatot, amelyben 61 megelőző gemcitabin/cisplatin standard első vonalbeli kezelésen progrediáló beteget randomizáltak. Mindkét karon aktív tüneti kontroll történt, az egyik karon emellé

mFOLFOX-kezelést is alkalmaztak. Az mFOLFOX szignifikánsan javította az OS-t (6,2 vs. 5,2 hónap, HR: 0,69, P = 0,031). Az elvégzett alcsoport-analízis minden alcsoportban igazolta az előnyt, sőt az mFOLFOX-kezelés a platinarezisztens betegek esetében is előnyt hozott. A fenti betegcsoportban ez idáig ez az egyetlen klinikai vizsgálat, amely ebben a betegcsoportban igazolta egy másodvonalbeli kezelés hatását [6].

Újdonságok a neuroendokrin tumorok kezelésére vonatkozóan

Az Alliance A021202 vizsgálatba progrediáló elő-, közép- és utóébeli karcinoid tumorban szenvedő betegeket választottak be. A betegeket 1:1 arányban randomizálták pazopanib- (n = 97) vs. placebo- (n = 74) karokra. A betegek 86–88%-a konkomitálós SSA-kezelést is kapott. A tumorok közel kétharmada jól differenciált volt, azonban több mint 20%-ban a differenciáltság mértéke nem került megadásra. Hasonlóan, 43–49%-ban hiányzott a gradus pontos megadása is, a fennmaradó esetekben fele-fele arányban volt grade I. és grade II. tumor. A pazopanibkezelés szignifikáns PFS-előnyt adott (11,6 vs. 8,5 hónap, HR: 0,53, p = 0,0005), és a tumorméret megkisebbedés-rátáját is javította (55,3% vs. 30,9%). Az OS-ben nem mutatkozott előny. A fenti adatok alapján a pazopanib a progrediáló karcinoid tumoros betegek esetében terápiás opció lehet [7].

Irodalom

1. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy BC in patients (pts) with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer (mPC): Phase III POLO trial. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstrLBA4.
2. Tempero MA, Reni M, Riess H, et al. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paklitaxel plusz gemcitabin (nab-P/G) vs. (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4000.
3. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs. best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4004.
4. Yau T, Kang Y-K, Kim T-Y, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from Check Mate 040. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4012.
5. Izumi N, Hasegawa K, Nishioka Y, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vRF trial. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4002.
6. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. ABC-06. A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4003.
7. Bergsland EK, Mahoney MR, Asmis TR, et al. Prospective randomized phase II trial of pazopanib versus placebo in patients with progressive carcinoid tumors (CARC). (Alliance A021202). J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4005.

VASTAGBÉLDAGANATOK

Lakatos Gábor

Colorectalis rák vonatkozásában, bár a jelen klinikai gyakorlatot alapvetően módosító erejű új eredmény nem hangzott el, az idei ASCO-kongresszuson, a bemutatott eredmények sok tekintetben előrelépést jelentenek a kezelés számos területén. A tudományos szervezőbizottság döntése alapján az alább tárgyalt témák kaptak kiemelt figyelmet.

Neoadjuváns kezelés. Mind végbél-, mind vastagbélrák esetén a helyi kiújulás aránya viszonylag alacsony. A betegek halálát az esetek többségében a már kiinduláskor is jelen lévő mikrometasztázisok okozzák, amelyek a betegség lefolyása során távoli áttétek formájában jelennek meg. A fentiek alapján logikus törekvés a szisztémás kezelés mielőbbi elkezdése a mikrometasztázisok elpusztítása céljából. Fennáll azonban a veszélye annak, hogy egyes korai stádiumú eseteket túlkezelünk, illetve, hogy az előkezelés fokozza a műtéti szövődmények arányát.

Végbélrák esetén a teljes neoadjuváns kezelés (TNT) 2015 óta választható műtet megelőző stratégia az Egyesült Államokban. Az NRG-GI002 II. fázisú vizsgálatban a TNT mellett alkalmazott PARP-gátló (velaparib) alkalmazását mérték fel placebokontroll mellett (1). A vizsgált szer nem javította szignifikáns mértékben az elsődleges végpontot (neoadjuvant rectal – NAR-score) az önmagában adott TNT-terápiával szemben; 12,6 hó (konroll, 95%-os CI: 9,8–15,3) vs. 13,7 hó (velaparib, CI: 10,2–17,2). A vizsgálat legfontosabb üzenete ugyanakkor az volt, hogy a teljes neoadjuváns kezelés biztonságos és hatékony lehetőség, amely egyértelműen javítja az adherenciát a szisztémás kezeléshez.

A FOxTROT vizsgálatban reszekábilis colontumor esetén mérték fel a neoadjuváns oxaliplatintartalmú kezelés eredményességét (2). Vastagbélrák terápiájában a műtét előtti szisztémás kezelés potenciális előnye lehet az inkomplett műtét arányának csökkentése, valamint az, hogy a terápiás válasz felmérése révén lehetőséget nyújt a posztoperatív terápia személyre szabott tervezésére. A vizsgálat elsődleges végpontja a két évnél felmért rekurrencia aránya volt, ami szám szerint kedvezőbb volt a neoadjuváns kezelési karon (21% vs. 27%, $p = 0,08$), de statisztikai szignifikancia nem volt kimutatható. Ugyanakkor a neoadjuváns terápia szignifikánsan javította a komplett reszekciók arányát és szignifikáns downstaging volt elérhető mind a T, mind az N stádium terén. A műtét előtti kezelés nem rontotta a perioperatív komplikációk arányát, sőt az anastomosiselégtelenség, a kórházi tartózkodás hossza és a reoperáció szükségessége tekintetében kedvezőbb volt a kontrollkarral összevetve. A biztató

eredmények alapján a jövőben valószínűleg érdemes lesz számolni a neoadjuváns kezelés lehetőségével vastagbélrák esetén is.

Adjuváns terápia. A 2017-ben bemutatott IDEA vizsgálat a három hónapos oxaliplatintartalmú kezelés noninferioritását mérte fel a hat hónapos kezeléssel szemben. Az eredmények alapján módosult a kezelési gyakorlat III. stádiumú betegségben. *Iveson* és munkacsoportja az IDEA kollaboráció négy vizsgálata (TOSCA, SCOT, HORG és az ACHIEVE2) alapján mérték fel az adjuváns kemoterápia szerepét 2-es stádiumú betegségben magas kockázat esetén (3). A vizsgálat nem igazolta a három hónapos kezelés noninferioritását a hat hónapos terápiával szemben (ötéves DFS aránya: 80,7% vs. 84,0%; HR: 1,18; 80% CI: 1,05–1,31, $p = 0,404$). Az alkalmazott kemoterápia típusa ugyanakkor befolyásolta az eredményeket; CAPOX-kezelés mellett a három hónapos kezelés ugyanolyan eredményes volt, mint a hat hónapos, míg a FOLFOX-szal kezelt esetekben a három hónapos kezelés eredményessége elmaradt. A korábbi elemzésekkel egybevágóan a hosszabb kezelés szignifikánsan nagyobb toxicitással járt; a súlyosabb mellékhatások, köztük a hasmenés és a neurotoxicitás aránya jelentősen nagyobb volt.

Metasztatikus betegség. Korábbi vizsgálatok igazolták a bevacizumabbal kombinált triplet kemoterápia előnyét a doublet kezelésekkel szemben. Kérdéses volt ugyanakkor, hogy az előny megnyilvánul-e akkor is, ha egy előre eltervezett szekvenciális stratégiát alkalmaznak a kontrollkaron. A fenti kérdést a TRIBE-2 vizsgálat kapcsán értékelték (4). A triplet tartalmú kemoterápia előnye igazolódott az elsődleges végpont (PFS2) vonatkozásában (19,1 vs. 16,4 hónap, HR 0,74, 95%-os CI: 0,62–0,88, $p < 0,001$). A vita során kiemelték, hogy az első progressziót követően alkalmazott triplet reindukció további haszna csekély, ebben az esetben a kettős kombináció részesítendő előnyben. Továbbra is nyitott kérdés maradt, hogy melyik betegcsoportban alkalmazható a triplet kezelés optimálisan, hiszen a vizsgálatban nem vettek részt 70 évnél idősebb, a gyengébb (ECOG 2) általános állapotú betegek és azok sem, akik adjuváns oxaliplatinkezelésben részesültek.

Széles kezelési területek. Ismert, hogy a májmetasztázisok megfelelő indikációval végzett eltávolítása javítja a betegek túlélését vastagbélrák esetén. Egy norvég vizsgálat eredményeit mutatták be a kongresszuson, amely a laparoszkópos és a nyílt műtéti technika eredményességét vetette össze (5). A vizsgálat elsődleges végpontját (30 napos szövődmenyarány) már korábban publikálták, szignifikáns előnyt láttak a laparoszkópos technika javára (19 vs. 31%). A kongresszuson a hosszú távú túlélési eredményeket (teljes túlélés, kiújulásmentes túlélés) mutatták be, amely nem különbözött lényegesen (teljes túlélés:

80 hónap a laparoszkópos csoportban és 81 hónap nyitott műtét esetén, $p = 0,91$). A laparoszkópos technika tehát onkológiai értelemben is biztonságosnak bizonyult a májáttétek reszekciójára.

Irodalom

1. George Tj, Yothers G, Hong TS, Russell MM, You YN, Parker W, Jacobs SA, Lucas PC, Gollub MJ, Hall WA, Kachnic LA, Vijayvergia N, Wolmark N. NRG-GI002: A phase II clinical trial platform using total neoadjuvant therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer (LARC) – First experimental arm (EA) initial results. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr3505.
2. Seymour MT, Morton D. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr3504.
3. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, Sougklakos I, Ou FS, Meyers JP, Shi Q, Saunders MP, Labianca R, Yamanaka T, Boukovinas I, Hollander NH, Torri V, Yamazaki K, Georgoulas V, Lonardi S, Harkin A, Rosati G, Paul J. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant [adj] oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months [m]) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr3501.
4. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Rossini D, Pietrantonio F, Sergio Cordio, Bergamo SF, Marmorino F, Maiello E, Passardi A, Masi G, Tamburini E, Santini D, Grande R, Zaniboni A, Granetto C, Murgioni S, Aprile G, Boni L, Falcone A. Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the first- and second-line treatment of unresectable mCRC. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr3508.
5. Fretland AA, Aghayan D, Edwin B. Long-term survival after laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstrLBA3516.

VESE- ÉS HÚGYHÓLYAGDAGANATOK

Vajdics Tímea

Metasztatikus vesedaganatok első vonalbeli kezelésében röviddel az után, hogy törzskönyvezésre került az immunterápiák kombinációja (nivolumab + ipilimumab), újabb mérföldkőhöz érkeztünk. 2019-ben megjelent az immunterápiák és tirozinkináz-gátlók együttes alkalmazása mint új standard kezelési lehetőség. Az FDA által szinte csaknem egy időben törzskönyvezésre került a pembrolizumab + axitinib, valamint az avelumab + axitinib kombinációja. A 2018-as ESMO-konferencián ismertették a KEYNOTE 426 vizsgálat eredményeit, amelyben a pembrolizumab + axitinib kombinációt hasonlították össze a sunitinibbel. A vizsgálatba összesen 861 beteget randomizáltak, elsődleges végpontok a teljes túlélés és progressziómentes túlélés voltak (HR 0,53, $p < 0,0001$), PFS (HR 0,69, $p = 0,0001$). 2019-ben az ASCO-n bemutatták a vizsgálat alcsoportelemzéseit, amelyben minden IMDC szerinti rizikócsoportban (előnyös, közepes, illetve kedvezőtlen rizikójú) igazolták a kombinációs kezelés előnyét az elsődleges és másodlagos végpontok (OS, PFS, ORR) tekintetében a standard sunitinibkezeléssel szemben.

Fontos kiemelni, hogy a rossz prognózist jelentő sarcomatoid alcsoport tekintetében is szintén előnyösnek bizonyult a pembrolizumab + axitinib kombinációja (1). Az avelumab + axitinib törzskönyvező vizsgálata a JAVELIN RENAL 101 volt, az idei kongresszuson prezentálták a biomarker-vizsgálatok eredményét. Az avelumab + axitinib karon a PFS-ben nem volt különbség a PDL1-pozitív és -negatív betegek között, míg a kontrollkaron a PDL1-pozitivitás esetén rosszabb volt a progressziómentes túlélés. A CD8+ TIL magasabb aránya a sunitinibkaron szintén rosszabb progressziómentes túléléssel járt. A vizsgálat során 720 betegből származó mintát elemeztek, ennek eredményeképpen 26 olyan gént (ezek főként immunmediált folyamatokban részt vevő gének) azonosítottak, amelyek az expressziója jobb progressziómentes túléléssel társult a kombinációs karon (2). Ez a 26 génből álló teszt validálásra került, amely a későbbiekben fontos eszköz lehet a klinikusok számára az optimális terápia kiválasztásában. 2018-ban a CARMENA vizsgálat eredményei alapján kimondták, hogy a nephrectomia többé nem számít standard kezelésnek a metasztatikus vesedaganatok terápiájában, azonban 2019-ben az ASCO-n bemutatott alcsoportelemzésekből kiderült, hogy a közepes rizikójú csoportba tartozó betegek közül azoknál, akik egy rizikófaktoral (<1 év a terápia megkezdéséig eltelt idő) rendelkeznek, kedvezőbb a teljes túlélés, ha szisztémás kezelés mellett a műtétet is elvégzik (medián OS 30,5 hónap vs. 25,2 hónap). A vizsgálatban a szisztémás kezelésre jól reagáló betegeknél lehetőség volt az úgynevezett „halasztott nephrectomia” elvégzésére, ennél a populációnál szintén jelentősen hosszabb volt a túlélés, összehasonlítva azokkal, akik csak szisztémás kezelésben részesültek (medián OS 48,5 hónap vs. 15,7 hónap) (3). A jelenlegi szakmai ajánlásokban nincs arra vonatkozóan útmutatás, hogy azoknál a betegeknél, akiknek metastasectomiát követően nincs kimutatható betegségük, milyen terápiát válasszunk. Ebben a betegcsoportban az E2810-es, randomizált, fázis III vizsgálatban a pazopanibot hasonlították össze a placeboval, amelyben a két kar között nem volt szignifikáns különbség a betegségmentes túlélésben (4). Tehát erre a kérdésre továbbra sem tudunk egyértelmű választ adni.

Metasztatikus húgyhólyagdaganatok kezelésében újdonságként bemutatták első vonalú kezelést követően a fenntartó immunterápiát, mint ígéretes kezelési lehetőséget. A GU14 182-es vizsgálatban a standard platinaalapú kemoterápia után adott pembrolizumab alkalmazásával a terápiás válasz (ORR) 10%-kal nőtt a placebohoz viszonyítva (12% vs. 22%), és a komplett választ immunterápiával a betegek 9%-ánál sikerült elérni, a progressziómentes túlélés 3,2 hónapról 5,4 hónapra nőtt (5). A jövőben új terápiaként várhatóan törzskönyvezésre kerül az enfortumab-vedotin (antibody-drug conjugate) a metasztatikus húgyhólyagdaganatok harmadvonalbeli kezelésében. Az EV201 egykarú,

fázis II-es vizsgálatban 44%-os terápiás választ (ORR) értek el a készítménnyel olyan betegeknél, akik a vizsgálatot megelőzően már kemo- és immunterápiában is részesültek. A készítménnyel 5,8 hónap medián PFS-t és 11,7 hónap medián OS-t értek el (6).

Irodalom

1. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinibas first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid sub groups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr543.
2. Choueiri TK, Albiges L, Haanen JBAAG, et al. Biomarker analyses from JAVELIN renal 101: avelumab + axitinib (A+Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr101.
3. Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4508.
4. Appleman LJ, Puligandla M, Pal SK, et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group [E2810]. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4502.
5. Galsky MD, Pal SK, Mortazavi A, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC): HCRN GU14-182. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr4504.
6. Petrylak DP, Balar AV, O'Donnell PH, et al. EV-201: Results of enfortumabvedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and immune checkpoint inhibitors. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstrLBA4505.

UROONKOLÓGIAI DAGANATOK, PROSZTATADAGANAT

Maráz Anikó

A prosztata daganatok négy fő klinikai jelentőségű stádiumba sorolhatóak kiterjedésük, tulajdonságaik és terápiás lehetőségeik alapján, amelyhez kapcsolódóan kerülnek ismertetésre az új irányok.

Nem metasztatikus hormonérzékeny, azaz kasztrációszenzitív prosztatarák (nmCSPC)

Ekanger és munkatársai 10 éves adatokat mutattak be magas és igen magas rizikójú, lokalizált prosztatarákos betegek kismencedei nyirokrégiót is ellátó, *szimultán integrált boost* (SIB) technikát alkalmazó (kismencedei nyirokrégió 25 × 2 Gy, vesicula seminalis 25 × 2,4 Gy, prosztata 25 × 2,7 Gy), intenzitásmodulált (IMRT) technikával történt, mérsékelten *hipofrakcionált sugárterápiájáról*. A betegek 10 éves, biokémiai relapsusmentes túlélése 64%, a metasztázismentes túlélés (MFS) 80%, míg teljes túlélésük 72% volt (1).

A hipofrakcionálás a prosztata daganatok sugárkezelésének modern iránya, magas rizikó esetén is.

Carrie prezentálta a GETUG-AFU16 fázis III, randomizált, prospektív vizsgálat kilencéves eredményeit, amelyben 743, radikális prostatectomia után legalább hat hónapos PSA-nadírt mutató, majd biokémiai relapsusba került beteg *salvage sugárterápiája* (RT) mellett alkalmazott rövid (hat hónapos goserelin) *androgén deprivációs terápia* (ADT) hatását elemezték. A 66 Gy besugárással szemben a rövid ADT-ben is részesülő betegek öt- és tízéves progressziómentes túlélése (PFS) és MFS-e is szignifikánsan hosszabb volt (hazard ratio [HR]: 0,53 és 0,73), míg a teljes túlélést (OS) a kezelés nem befolyásolta (2).

Hat hónap ADT alkalmazása a salvage RT mellett előnyös a PFS és MFS tekintetében.

Nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák (nmCRPC)

A konvencionális képalkotókkal lokális kiterjedésű, de kasztrációs tesztoszteronszint mellett észlelt, a PSA 2 µg/ml feletti értékű konzekvens emelkedése miatt kasztrációrezisztensnek definiált betegcsoport az utóbbi években került fókuszba. Ezek a betegek korábban az ADT mellett sugárkezelést kaphattak a progresszió késleltetése és a túlélés javítása céljából. Ma már tudjuk, hogy betegségük az M0 és M1 stádium között van, szenzitívebb képalkotókkal (például PSMA PET-CT) akár az áttétek 75%-a kimutatható, továbbá a PSA duplázódásának 6–10 hónapnál rövidebb idejét agresszív fenotípusú daganat okozza, amely esetben két éven belül áttétek lesznek kimutathatóak konvencionális képalkotókkal is.

A 2018-ban publikált három klinikai vizsgálat eredményeiben magas rizikójú nmCRPC-s betegeknél, ha a PSA-duplázódási idő 10 hónapnál rövidebb volt, az *enzalutamid (PROSPER)*, az *apalutamid (SPARTAN)* és a *darolutamid (ARAMIS)*, új generációs androgénreceptor- (AR-) blokkolók alkalmazása ADT mellett szignifikánsan, csaknem 2,5-szeresére nyújtotta az elsődleges végpontnak kitűzött MFS-t a csak ADT-hez képest. Ezek a készítmények a PSA progresszióig eltelt időt is jelentősen javították, és rövid idő alatt európai törzskönyvezésre kerültek ebben az indikációban.

Fizazi prezentációjában a darolutamid mellett hosszabb fájdalommal észlelt progresszióig eltelt időt, kedvezőbb első tünetes vázrendszeri eseményig (SSE) eltelt időtartamot, valamint a FACT-P PCS kérdőívvel felmért, megtartott életminőséget ismertetett a kontrollcsoporthoz képest. Az apalutamid és enzalutamid hasonlóan kedvező életminőségi adatai korábban már publikálásra kerültek (3).

A magas rizikójú, 10 hónapnál rövidebb PSA-duplázódási idejű nmCRPC-s betegek enzalutamid-, apalutamid- vagy darolutamidkezelése ADT mellett a közeljövő igen perspektívus terápiás lehetőségei.

Metasztatikusan felismert kasztrációszenzitív prosztatarák (mCSPC)

Az áttétes stádiumban felismert hormonérzékeny betegek ADT-kezelése mellett 120 napon belül indított docetaxel hatása, különösen nagy volumenű betegség-nél (2014 óta), míg az abirateroné magas rizikójú betegségben (2017 óta) jelentősen javítja a betegek OS-ét és radiológiai PFS-ét (rPFS) a csak ADT-vel szemben.

2019-ben a ASCO-n ismertették ebben a betegcsoportban az *enzalutamid* szignifikáns túlélést javító eredményét az ARCHES trialben az ADT-hez képest. Az ASCO plenáris ülésén került bemutatásra az ENZAMET vizsgálat (ausztrál, új-zélandi, ír, kanadai és amerikai munkacsoportok közös kezdeményezése alapján zajlott, kontrollkarként az ADT és nem szteroid antiandrogént [NSAA] alkalmazva), amelynek adatai megerősítették az enzalutamid eredményességét ADT + NSAA-val szemben is. Az elsődleges végpontként kitűzött OS, a másodlagos végpont PSA progresszióig és klinikai progresszióig eltelt idő (cPFS) is kedvezőbb volt. A betegeknél megengedett volt a korai docetaxel alkalmazása is, ebben az egy betegcsoportban csak a cPFS javult, az OS azonos volt a két karon [4]. *Stenzl* ismertette az ARCHES trial kiváló életminőségi adatait, amelyek azonosak voltak az ADT-karhoz képest [5].

Chi prezentálta a TITAN, fázis III prospektív vizsgálatban értékelt, ugyancsak de novo áttétesen felismert betegeknél (egyetlen áttét igazolása elegendő volt, egyéb kritérium nélkül) alkalmazott *apalutamid* + ADT eredményeit az ADT-vel szemben. Az elsődleges végpontként kitűzött rPFS és OS is kedvezőbb volt *apalutamid* mellett (rPFS 52%-kal, OS 33%-kal javult). Az *apalutamid* utáni progressziókor alkalmazott másodvonalbeli terápia 50%-ban hormonterápia, 24%-ban abirateron volt. A randomizációtól a második progresszióig eltelt idő (PFS2) is kedvezőbb volt a vizsgálati karon, amely alapján igazolható, hogy *apalutamid* után alkalmazott abirateron is további hatékonyságot mutat. Ez az eredmény módosítja azt a korábbi feltételezést, amely szerint az egyik új generációs androgénreceptor-target (ART) kezelés után alkalmazott más hatásmechanizmusú másik ART eredményessége csekély, nem jár érdemi haszonnal [6].

A de novo mCSPC-s betegek terápiás palettáján szereplő docetaxelt és abirateront az enzalutamid és az apalutamid egészíti ki a közeljövőben.

Metasztatikusan kasztrációrezisztens prosztatarák (mCRPC)

Az mCRPC-ben törzskönyvezett abirateron- (ABI), enzalutamid- (ENZ), docetaxel- (DOC), kabazitaxel- (KBZ) és alfaradin- (Ra223) kezelések kapcsán nincs egyértelmű evidencia a kezelések legoptimálisabb sorrendjéről.

Chi és munkatársai prospektív vizsgálatukban agresszív tumoros fenotípusú, rossz prognózisú betegség (például májáttét, 12 hónapnál rövidebb ADT-alkalma-

zás mellett kialakult CRPC) esetén DOC-kezelés után a betegek felénél *kabazitaxel*, másik felükénél új típusú *androgénreceptor-target* (ART) kezelést kezdtek, majd progressziókor felcserélték a kezeléseket. Ebben a rossz prognózisú, agresszív betegcsoportban a KBZ után alkalmazott ART hatására kedvezőbb klinikai benefitráta és hosszabb túlélés volt észlelhető [7].

Agresszív prosztatarák esetén docetaxel után kedvezően választható terápiás opció a kabazitaxel.

A törzskönyvezett terápiák különféle kombinációi (ENZ vs. ENZ + ABI [8], DOC vs. DOC + ENZ [9], Ra223 vs. Ra223 + ABI, DOC vs. DOC + metformin [10]) nem hoztak OS-javulást, csupán a PFS minimális előnyét [8–10].

Tombal prezentációja alapján a *Ra223* és *ENZ* kombinációja során nőtt a törések kockázata, amely csontvédő terápia (biszfoszfonát, denosumab) alkalmazása mellett szignifikánsan csökkenthető volt [11].

Oh ismertette a KEYNOTE-365 fázis 1b/2 vizsgálat *pembrolizumab* (PEM) és *ENZ* kombináció korai adatait, amelyben kissé magasabb PSA response volt észlelhető a historikus csak ENZ-terápiához képest, emiatt ezt a kombinációt fázis III vizsgálatban elemzik tovább.

Garraway prognosztikus és prediktív biomarkerekről tartott prezentációjában kiemelte mCRPC esetén a genetikai eltérések igen magas arányát, köztük a DNS damage repair (DDR) és a mismatch repair (MMR) hibáit, a CDK12-vesztést, az AR-amplifikációt vagy ARV7-variánst, valamint egyes tumorszuppresszor gének (RB, PTEN, TP53) rendellenességeit. A nemzetközi ajánlásban egyértelműen szerepel ezen betegcsoport *multigénes, új generációs szekvenálással történő molekuláris elemzése* a target mechanizmus megismerése és optimális terápiás célpont keresése céljából.

Mateo ismertette a TOPARP-B vizsgálat adatait alapján az egyik legújabb terápiás opciót, az mCRPC esetén 20–25%-ban előforduló DDR-gén-aberráció (BRCA2, BRCA1, PALB2, ATM, CDK1,2) esetén *PARP-gátló olaparib terápia* eredményeit. Ez a vizsgálat a korábbi TOPARP-A study validációs elemzése volt, amelynek során a DDR-mutáns betegeknél 400, illetve 300 mg olaparib hatására kiváló tumorválaszrátát és nyolc hónap feletti rPFS-t észleltek ebben a többszörösen előkezelt betegpopulációban [12].

Mota és munkatársai DDR-mutáns betegeknél PARP-gátló után *platinabázisú kemoterápiával* értek el további 3,1 hónapos, szignifikánsan kedvezőbb progressziómentes túlélést, mint DDR vad típus esetén [13].

Multigénes molekuláris vizsgálatok alapján meghatározott terápiaválasztás optimális lehetőség, DDR-mutáció esetén PARP-gátlók, következő vonalban platinabázisú kemoterápia kedvező eredményességű.

Összefoglalás

nmCSPC

– Hipofrakcionált, SIB-IMRT technikájú besugárzás modern, hatékony kezelési opció.

- Salvage besugárzás mellett alkalmazott hat hónapos ADT javítja a PFS-t és MFS-t.

nmCRPC

- Magas rizikójú, PSA-duplázódási idő < 10 hónap nmCRPC ADT melletti enzalutamid-, apalutamid- vagy darolutamidkezelése javítja az MFS-t és PSA progresszióig eltelt időt.

mCSPC

- Áttétesen diagnosztizált mCSPC-s betegek docetaxel- és abirateronkezelési lehetőségeit az enzalutamid és az apalutamid egészíti ki rPFS-t és OS-t javító eredményeik alapján.

mCRPC

- Docetaxelkezelés után agresszív prosztaták esetén kedvező szekvencia a CBZ-ART.
- Új generációs szekvenálás javasolt a genetikai eltérések elemzésére az optimális terápia megválasztásához. DDR-mutáció esetén PARP-gátlók mutatnak hatékonyságot.

Irodalom

1. Ekanger C, Dahl O. IMRT pelvic radiotherapy with simultaneous integrated boost in high-risk prostate cancer: Results after 10 years. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5084.
2. Carrie C, Magne N, Provost PB, et al. Interest of short hormone-therapy (HT) associated with radiotherapy (RT) as salvage treatment for metastatic free survival (MFS) after radical prostatectomy (RP): Update at 9 years of the GETUG-AFU 16 phase III randomized trial (NCT00423475). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5001.
3. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, et al. Impact of darolutamide (DARO) on pain and quality of life (QoL) in patients (pts) with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5000.
4. Sweeney C, Martin AJ, Zielinski RR, et al. Overall survival (OS) results of a phase III randomized trial of standard-of-care therapy with or without enzalutamide for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): ENZAMET (ANZUP 1304), and ANZUP-led international cooperative group trial. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstrLBA2.
5. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, et al. Health-related quality of life (HRQoL) and pain progression with enzalutamide (ENZ) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) from the ARCHES study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5044.
6. Chi KN, Agarwal N, Bjarteli A, et al. First results from TITAN: A phase III double-blind, randomized study of apalutamid (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5006.
7. Chi KN, Taavitsainen S, Iqbal N, et al. Updated results from a randomized phase II study of cabazitaxel (CAB) versus abiraterone (ABI) or enzalutamide (ENZ) in poor prognosis metastatic CRPC. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5003.
8. Morris MJ, Heller G, Bryce AH, et al. Alliance A031201: A phase III trial of enzalutamide (ENZ) versus enzalutamide, abiraterone, and prednisone (ENZ/AAP) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5008.
9. Caffo O, Palesandro E, Nole F, et al. A multicentric phase II randomized trial of docetaxel (D) plus enzalutamide (E) versus docetaxel (D) as first-line chemotherapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): CHEIRON study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5050.
10. Martin MP, Borchiellini D, Viotti J, et al. TAXOMET: A French prospective multicenter randomized controlled phase II study comparing docetaxel plus metformin versus docetaxel plus placebo in mCRPC. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5004.
11. Tombal BF, Llorca Y, Saad F, et al. Decreased fracture rate by mandating bone-protecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial comparing enzalutamide and Ra223 versus enzalutamide alone: An interim safety analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5007.
12. Mateo J, Porta N, McGovern UB, et al. TOPARP-B: A phase II randomized trial of the poly(ADP)-ribose polymerase (PARP) inhibitor olaparib for metastatic castration resistant prostate cancers (mCRPC) with DNA damage repair (DDR) alterations. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5005.
13. Mota JM, Barnett E, Nauseef J, et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic prostate cancer with alterations in DNA damage repair genes. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr5038.

NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOK

Révész János

Petefészek-daganatok

A petefészek-daganatok gyógyszeres terápiaja esetén a legfőbb vizsgálati szempont a túlélési eredmények szinten tartása vagy javulása mellett a kemoterápia okozta mellékhatások kiküszöbölése és a kezelés időtartama, illetve annak lezajlása után a megfelelő életminőség biztosítása.

- A 70 év feletti vulnérabilis populáció esetében első vonalban végzett kemoterápiaként gold standardnak tekintendő a paklitaxel-karboplatin kombináció, amely a legjobb túlélési paraméterek mellett az egyéb alternatív platinabázisú kemoterápiákhoz viszonyítva nem okozott életminőség-romlást (1).

- Platinarezisztens ováriumtumrok esetében a klasszikus platinamentes kemoterápiákhoz viszonyítva a terápiás hatékonyság javul és a mellékhatásprofil kedvezőbbé válik olaparib-monoterápia alkalmazása esetén. Különösen jelentős a terápiás előny BRCA-mutáns betegek esetében (2).

- Germinális BRCA-mutációt mutató platinaszenzitív betegek esetében a harmad- vagy többedvonalban végzett kemoterápiával szemben szintén javul a terápiás hatékonyság és kedvezőbb a mellékhatásprofil, olaparib-monoterápia alkalmazása esetén (3).

- Kiújuló platinaszenzitív petefészekrákok esetében a niraparib-bevacizumab kombináció rendkívül jó hatékonysággal bír, tolerálható mellékhatásprofil mellett (4).

- II. eredetű carcinosarcoma esetében a korábbi standard paklitaxel + ifosfamid kombinációval szemben jobb terápiás hatékonyságot és tolerálható mellékha-

tásprofil mutatott a paklitaxel-karboplatin kombináció, amelyet immáron standard offcare-nek tekintünk a kiújuló és metasztatikus esetek ellátása során (5).

– I.b2-II.b stádiumú cervicalis kiindulású carcinomák esetén a neoadjuváns kemoterápia plusz műtéti ellátással azonos hatékonyságot mutat a radiokemoterápiás ellátás (6).

Irodalom

1. Falandry C, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr5508.
2. Vanderstichele A, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr5507.
3. Penson RT, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr5506.
4. Mirza MR, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr5505.
5. Powell MA, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr5500.
6. Kenter G, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr5503.

TÜDŐRÁK

Ostoros Gyula

Az idei Amerikai Onkológus Társaság kongresszusán a tüdőrák kezelése tekintetében áttörő újdonság nem került ismertetésre. Azonban így is figyelemre méltó eredményeket ismertettek. A nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrák vonatkozásában a KEYNOTE 189-es vizsgálat teljes túlélési adatai, illetőleg a másodvonásban alkalmazott onkológiai kezelés során fellépő progresszióig eltelt időintervallum (a randomizációtól számított úgynevezett PFS2) kerültek elemzésre. A PDL1-expressziótól független medián túlélés megduplázódott a pembrolizumab/pemetrexed/karboplatin karban, összevetve a standard kezelésnek számított pemetrexed/karboplatin karral. A PFS2-eredmények a PDL1-expressziótól függetlenül szignifikánsan hosszabb időintervallumot jeleztek az immunterápia + kemoterápia csoportban a kezelési standardhoz képes. Így az idei ASCO eredményei is megerősítették, hogy a pembrolizumab/pemetrexed/karboplatin kezelés, majd a pembrolizumab/pemetrexed fenntartó kezelés új terápiás standard (1).

A KEYNOTE 001-es vizsgálatban a pembrolizumab-monoterápia öt éves túlélési adatai és biztonsági profilja kerültek ismertetésre. Az első vonalban alkalmazott immunkezelés hatására létrejött öt éves túlélési arány 23,5%, a másod- és többedvonalsbeli terápia esetén 15,5%. Az első vonalban kezelték esetén (PDL1-expresszió 50% felett) az öt éves túlélési arány 29,6% (2).

Az IMpower 150-es vizsgálatban az atezolizumab/paklitaxel/karboplatin/bevacizumab négyes kombinációs kezelés hatékonyságát nézték, fókuszálva a prospektív randomizációs faktorként szereplő májattétes betegek. Májattétesek esetén is igazolódott a négyes kombináció hatékonysága, összevetve a korábbi standard terápiás csoporttal (paklitaxel/karboplatin/bevacizumab) (3).

A PACIFIC vizsgálatban a lokálisan kiterjedt nem kissejtes tüdőrákos betegek esetén a radiokemoterápiát

követő egy évig tervezett durvalumabkezelés (konszolidációs fenntartó) hatékonyságát elemezték placebo-csoporttal összevetve. Az idei ASCO-n a hároméves túlélési arányt közölték (57% vs. 43,5%). Kiemelendő, hogy az idő előrehaladásával a túlélés ollója nyílik a vizsgálati karban lévők túlélési arányának növekedésével. A későbbiekben számíthatunk gyógyult betegekre is ebben a betegcsoportban (4).

Izgalmas új adatokat közöltek az adjuváns nivolumab vs. nivolumab/ipilimumab kezelésekkal kapcsolatban (NEOSTAR vizsgálat) (5). Az immunkezelést a betegek jól tolerálták. A nivolumab/ipilimumab kombinációs csoportban az úgynevezett „major pathological response” (MPR) 44%-nak bizonyult, amely teljesítette a vizsgálat elsődleges végpontját. Egy másik neoadjuváns vizsgálat az atezolizumab hatékonyságát elemezte (LCMC3). A patológiailag komplett remisszió aránya (pCR) 5%, míg az MPR-arány 19%-nak bizonyult. További placebokontrollált fázis III vizsgálat kívánja elemezni az atezolizumab/platinabázisú kemoterápia hatékonyságát (IMpower 030) adjuváns terápiában (6).

A JIPAG vizsgálatban összevetették a vinorelbín/CDDP kezelés hatékonyságát a pemetrexed/CDDP kezelése hatékonyságával reszekált, nem laphámsejtes túlsúlyú, nem kissejtes tüdőrák esetén. A vizsgálat a pem/CDDP kar superioritására volt tervezve. A vizsgálat nem igazolta a pem/CDDP kar superioritását, azonban az e karban lévő betegek egyértelműen jobban tolerálták a kezelést. Ennek megfelelően a pem/CDDP egy új lehetőség a tüdőrák adjuváns terápiájában (7).

Két klinikai vizsgálat is igazolta (COMPASS, EA558), hogy a kombinációs fenntartó kezelés (bevacizumab/pemetrexed) nem jobb a fenntartó monoterápiánál. Kiemeljük azonban, hogy ez immunterápia esetén nem igaz (lásd például a KEYNOTE 189 vizsgálatot).

A célzott terápia vonatkozásában EGFR-mutáns tüdőrák esetén igazolták, hogy a gefitinib/karboplatin/pemetrexed kezelés jobb hatékonyságú a gefitinib-monoterápiánál (8). Hasonló eredményt mutatott a RELAY vizsgálat (9). Szintén EGFR-mutáns betegeknél az erlotinib/ramucirumab kombináció hatékonyabb az erlotinib-monoterápiánál. Új vizsgálat indul az osimertinib ± ramucirumab hatékonyságával kapcsolatban. Számos klinikai vizsgálat folyik a ritka mutációk vonatkozásában. A TAK 788 e20 inszerció esetén mutat hatékonyságot, hasonlóan a pozitotinib-, illetőleg a JNJ 372-kezelésekkel. A BLUE-667- és a LOXO-292 RET-inhibitorok szintén biztató eredményekkel kecsegtetnek. A tepotinib MET e14-mutáció esetén lehet hatékony, a repotrenictib pedig ROS1-pozitív tüdőrák esetén.

Kissejtes tüdőrák második vonalsbeli kezelésében hatékonynak mutatkozik a lurbinektidin-monoterápia (10).

Mesotheliomában a pemetrexed/platinum kezelés után adott fenntartó pemetrexedkezelés nem bizonyult hatékonyknak (11).

Irodalom

1. Gadgeel SM, et al. KEYNOTE 189.: Updated OS and PFS2 with pembrolizumab plus chemo with pemetrexed and platinum vs. placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. ASCO 2019. Abstr. 9013.
2. Garon EB, et al. Five year long term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Result from KEYNOTE 001. ASCO 2019. Abstr. LBA9015.
3. Socinski MA, et al. IMpower 150. Analysis of efficacy in patients with liver metastases. ASCO 2019. Abstr. 9012.
4. Gray JE, et al. Three year overall survival update from the PACIFIC trial. ASCO 2019. Abstr. 8526.
5. Cascone T, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab for resectable NSCLC: Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. ASCO 2019. Abstr. 8504.
6. Kwitakowsky DJ, et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable NSCLC: Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). ASCO 2019. Abstr. 8503.
7. Kenmotsu H, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin versus vinorelbine/cisplatin for completely resected stage II-IIIa non-squamous NSCLC: The JIPANG study. ASCO 2019. Abstr. 8501.
8. Noronha V, et al. Phase III randomized trial comparing gefitinib to gefitinib with pemetrexed-carboplatin chemotherapy in patients with advanced untreated EGFR mutant NSCLC. ASCO 2019. Abstr. 9001.
9. Nakagawa K, et al. RELAY: A multinational, double-blind randomized Phase 3 study of erlotinib in combination with ramucirumab or placebo in previously untreated patients with EGFR mutation positive metastatic NSCLC. ASCO 2019. Abstr. 8000.
10. Paz-Ares LG, et al. Efficacy and safety profile of lurbinectedin in second line SCLC patients: Results from a phase II single-agent trial. ASCO 2019. Abstr. 8506.
11. Dudek AZ, et al. Randomized phase 2 study of maintenance pemetrexed versus observation for patients with malignant pleural mesothelioma without progression after first line chemotherapy. ASCO 2019. Abstr. 8517.

FEJ-NYAKI DAGANATOK

Bégányi Nóra

A legnagyobb figyelmet érdemelt és talán a napi gyakorlatunkat is befolyásoló bejelentés a KEYNOTE-048 III. fázisú vizsgálat hároméves végső elemzésének ismertetése volt. Ez a háromkarú vizsgálat a pembrolizumabot önmagában, a pembrolizumab + ciszplatin vagy karboplatin/fluorouracil (5-FU), vagy a cetuximab + ciszplatin vagy karboplatin/5-FU hatásosságát vizsgálta a rekuráló vagy metasztázisú fej-nyaki daganatok első vonalbeli terápiájában laphámsejtes carcinoma esetén. A tanulmány szerzői arra a következtetésre jutottak, hogy a pembrolizumab + kemoterápia az acetuximab + kemoterápiához viszonyítva javította a teljes túlélést a PD-L1 CPS (compound PD-L1 score) ≥ 20 és a CPS ≥ 1 esetekben, és a teljes beteganyagban is, összehasonlítható biztonság mellett. A pembrolizumab-monoterápiában jobb teljes túlélést mutatott a CPS ≥ 20 és ≥ 1 populációban, a teljes populációban noninferioritás igazolódott a cetuximab + kemoterápiával szemben (1).

A fenti eredmény az első vonalú terápiás választásunkat befolyásolni fogja. Az EXTREME protokoll alternatívájaként noninferiority vizsgálatként a TPEX-rezsimen hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 539 betegen hároméves követési idővel. A betegek az 5-FU helyett docetaxel 75 mg/m²-t kaptak, hat, illetve négy ciklusban, fenntartó cetuximabbal (OS p = 0,15, PFS p = 0,17).

Szignifikáns különbség a betegek jobb compliance-ében jelentkezett, és az a következtetés vonható le, hogy kevesebb ciklusban adagolt taxánbázisú TPEX kevésbé toxikus, mint az EXTREME-protokoll (2).

Szintén a napi gyakorlatot befolyásoló III. fázisú noninferiority vizsgálat jelent meg a *Lancet*-ben. Gillison és munkatársai azt találták, hogy a radioterápia + cetuximab a humán papillomavírus (HPV) pozitív oropharyngealis carcinómában szenvedő betegek esetén rosszabb OS-t eredményez, mint a radioterápia + ciszplatin együttes adása. 849, lokálisan előrehaladott beteget vizsgáltak, 4,5 év medián követési idővel. A becsült öt-éves túlélés 77,9% volt a cetuximabcsoporthoz, szemben a ciszplatinhoz 84,6%-ával. A PFS szignifikánsan gyengébb volt a cetuximabcsoporthoz (HR = 1,72, p = 0,0002), a becsült öt-éves arány 67,3% és 78,4%. A lokoregionális kiújulás szignifikánsan nagyobb valószínűséggel fordult elő a cetuximabcsoporthoz, az öt-éves 17,3%-os arány 9,9%-kal. Akut grade 3/4 toxicitás a cetuximabcsoporthoz 77,4%-ban, a ciszplatinhoz 81,7%-ban fordult elő (p = 0,1586). Következtetésként elmondják, hogy a radioterápia + ciszplatin a lokoregionálisan előrehaladott HPV-pozitív oropharyngealis rákok esetén a „standard of care” (3).

Ferrarotto és munkatársai egy checkpoint-inhibitorokkal végzett neoadjuváns vizsgálat biztonságossági és interim eredményeit hozták nyilvánosságra. Durvalumab, illetve durvalumab + tremelimumab két ciklus adását követően műtét történt a lokálisan előrehaladott oropharynxcarcinómás betegeknél, majd adjuváns radio-, illetve radiokekemoterápiát adtak, és fenntartó immunterápiával folytatták a kezelést. Az ORR 43% volt, főleg a primer tumort érintően alakult ki szignifikáns regresszió, a nyirokcsomóáttétek változásának mértéke nem volt szignifikáns. Azt a következtetést vonhatjuk le, hogy ez biztonságos és jól tolerálható kezelés, elfogadható válaszadás mellett és a tremelimumab hozzáadása nem javította az eredményt (4).

A Memorial Sloan Kettering Cancer Center munkatársai 459 beteg definitív ciszplatin alapú radiokekemoterápiával végzett kezelésének eredményességét vizsgálták retrospektíven, abból a szempontból, hogy a „split dose” (2 x 50 mg/m²) vagy a „single dose” (100 mg/m²) ciszplatin hatásossága különbözik-e OS, helyi vagy távoli kiújulás tekintetében. Nem találtak összefüggést sem uni-, sem multivariábilis analízissel, a medián kreatininclearance sem mutatott statisztikailag szignifikáns eltérést. Ez az adagolási mód jól tolerálható és alternatív rezsimnek bizonyult (5).

Állandóan vitatott kérdés a magas dózisú vs. heti dózisú ciszplatin adjuváns adása és ennek hatása a hosszú távú túlélésre a HPV-pozitív betegeknél. Multivariáns analízissel befolyásoló tényező volt a HPV-státusz, és ha a kumulatív dózis ≥ 200 mg/m², akkor szignifikánsan növekedett a 10 éves OS 86% vs. 61%, $p = 0,004$ (6).

Singh a mikrobiom szájjüregi jelentőségére hívta fel a figyelmet, ugyanis a reggel 8:30 és 9:30 között végzett sugárterápia mellett 43,2% volt a grade 3-4 orális mucositis, míg délután 1:30 és 3:00 között kezelt betegek között 69,2% (7).

Irodalom

1. KEYNOTE-048: A phase III study of first-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma.
2. TPEX randomised trial: TPEX versus EXTREME regimen in 1st recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Joel Guigay; GORTEC.
3. Gillison ML, of the Department of Thoracic Head and Neck Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, and Trotti AM, of the Department of Radiation Oncology, Moffitt Cancer Center. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in HPV-positive oropharyngeal carcinoma.
4. Ferrarotto R, Anderson Cancer Center. CIAO: Checkpoint inhibitors assessment in oropharynx carcinoma.
5. A retrospective analysis of cisplatin dosing strategies when used with radiation on outcomes in head and neck squamous cell carcinoma of the oropharynx: V. Tcheckmedyan; MSKCC.
6. Long-term survival of adjuvant high-dose (HDC) vs weekly cisplatin (WC) for human papilloma-virus (HPV) and non-HPV head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): K, A. Rowe Price, Mayo Clinic.
7. AACR 2019: Effect of Timing of Radiotherapy on Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer: Singh A. Oncology and Director of Radiation Research at Roswell Park Comprehensive Cancer Center.

MELANOMA

Oláh Judit

Az elmúlt öt évben paradigmaváltás történt a melanoma kezelésében. A sebészi terápiában a tumorvastagsághoz igazodó biztonsági zónák (0,5–2 cm) és a pontos patológiai staginget meghatározó őrszemnyirokcsomó-biopszia tartoznak a standard ellátáshoz, illetve klinikailag detektálható regionális áttétek esetén a nyirokcsomók radikális eltávolítása.

A metasztatikus betegség vonatkozásában a tumor molekuláris státuszától függően, egyénre szabottan történik manapság a terápia megválasztása. A BRAF V600-pozitív irrezekábilis vagy metasztatikus melanómák esetén a BRAF-MEK gátlók alkalmazása a standard, míg a BRAF vad típusúak esetén a PD1-gátlókat alkalmazzuk első vonalú kezelésként, néhány speciális esetben kombinált immunterápiát választunk.

Az idei ASCO-n a dabrafenib-trametinib kombinált kezelés ötéves túlélési eredményeit mutatták be.

A COMBI-d és a COMBI-v vizsgálat keretén belül összesen 561 beteget kezeltek, közülük 19%-nál komplett, míg 49%-nál részleges választ értek el a fenti kezeléssel. A komplett regressziót elérő betegek közel fele (49%) volt életben öt év után, míg a részleges regressziót mutató páciensek közül csak 16% volt ez az arány. A kedvezőbb progressziómentes és teljes túlélési adatok elsősorban a kiinduláskor kisebb tumortömeget és normális LDH-értéket mutató betegeknél voltak jellemzők (1). A fenti vizsgálatokról *Caroline Robert* frissen megjelent közleményében, a *NEJM*-ben is részletes adatok olvashatók (2).

Az immunterápiás kombinált kezelések kapcsán is megjelentek hosszabb távú követési eredmények. Korábban a CheckMate 067 klinikai vizsgálat négyéves teljes túlélési eredményei szerint a melanomás páciensek 53%-a volt életben az ipilimumab-nivoliumab (IPI-NIVO) kombinált kezelést követően, míg önmagában a nivolumab 46%, az ipilimumab 30% túlélést eredményezett. *Atkins* és munkatársai a CA209-004 klinikai vizsgálat négyéves teljes túlélését értékelve azt találták, hogy ebben a betegcsoportban az IPI-NIVO kombinált kezeléssel átesett betegek 57%-a élt. Mi több, a tumorválaszt függetlennek találták a BRAF- és PD-L1-státusztól, az előzetes szisztémás kezelésektől, valamint az LDH szintjétől is. Megállapították, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a maximális klinikai válasz elérésekor, illetve toxicitás miatt a kezelést leállították, megmaradt a hosszabb távú túlélési előny (3). A KEYNOTE 029-es vizsgálatban standard dózisú pembrolizumabot és változó dózisú ipilimumabot alkalmaztak. A progressziómentes túlélés tekintetében a 100 mg dózisú 12 hetes IPI-kezelést találták jobbnak (4).

Kritikus kérdés a melanomás betegek ellátásában az agyi metasztázisok kezelése. A klinikai gyakorlatban nem ritka szituáció, hogy például molekulárisan célzott kezelés mellett a betegnél komplett regresszió jön létre a zsigeri áttétekben, azonban a központi idegrendszeri manifesztáció elmarad a tumorválaszban vagy akár progrediál. Az utóbbi időben főleg a sztereotaxiás sugársebészeti eljárások váltak rutinbeavatkozássá a központi idegrendszer másodlagos tumorainak, így a melanomaáttéteknek is a kezelésében. Az IPI + NIVO kombinált kezelések használata már ismert volt korábban is ennél a betegcsoportnál. Az idén *Tawbi* és munkatársai értékelték az IPI + NIVO terápia hatékonyságát tünetmentes és tünetes melanoma agyi metasztázisban szenvedő betegeknél (CheckMate 204). A teljes válasz 54%-nak, míg a fél éves progressziómentes túlélés 63%-nak adódott a tünetmentes betegcsoportban. Tünetes betegeknél 22%-os teljes választ sikerült elérni 8,7 hónap medián teljes túlélés mellett (5).

Az adjuváns BRAF-MEK inhibitor dabrafenid-trametinib (a BRAFV600-mutáns tumorok esetén) és a PD1-gátló NIVO-, illetve PEMBRO-kezelések térhódítása elindult a magas kockázatú, R0-ra operált nyirokcsomó- vagy belszervi áttétes melanomában szenvedő

pácienseknél is. A legújabb vizsgálatokban már a neoadjuváns kezelések hatását elemezték. *Menzies* és munkatársai azt találták, hogy a komplett patológiai választ mutató páciensek közül a neoadjuváns PD1-gátlóval kezelték mindegyike, míg a célzott kezelés mellett teljesen regrediáló melanomás betegek 78%-a progressziómentes két év után (6).

Összefoglalva: A melanoma kezelésében bevezetett új terápiás eljárások mind a célzott, mind az immunterápiák terén is jelentős előrelépést eredményeztek a melanomás betegeknek. A korábban fél-egy éven belüli igen magas halálozási arány az innovatív kezelés mellett jelentősen csökkent, összességében öt év után a metasztatikus melanómában szenvedő betegek közel 40%-a van életben. A fenti kezelési lehetőségek adjuváns vagy neoadjuváns alkalmazásával vélhetően a túlélési adatok is tovább javulhatnak a jövőben.

Irodalom

1. *Nathan P, et al.* Five-year analysis of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr9507.
2. *Robert C, et al.* *N Engl J Med* 2019 June 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1904059.
3. *Atkins MB, et al.* Long-term follow-up of CA209-004, a phase I dose-escalation study of combined nivolumab and ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr9533.
4. *Long GV, et al.* Standard-dose pembrolizumab (pembro) plus alternate-dose ipilimumab (ipi) in advanced melanoma: Initial analysis of KEYNOTE-029 cohort 1C. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr9514.
5. *Tawbi H, et al.* Efficacy and safety of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr9501.
6. *Menzies AM, et al.* Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: A pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr9503.

ÚJDONSÁGOK A SARCOMÁK KEZELÉSÉBEN

Hideghéty Katalin

Lokalizált sc. neoadjuváns kezelés

A preoperatív radioterápia (RT) szerepe retroperitonealis sarcomák (RPS) esetén

A STRASS randomizált, multicentrikus, nemzetközi vizsgálatban a 2012–2017 között beválasztott 266 betegnek szövettanilag igazolt, műthető M0 primer RPS-e volt. 1:1 arányban randomizáltan preoperatív RT 50,4 Gy (3D-CRT vagy IMRT), majd műtét *versus* csak műtét történt. Vizsgálták a hasi recidívamentes túlélést (ARFS):

lokális kiújulás a reszekció után, peritonealis sarcomatosis, R2 műtét, progresszív betegség a sugárkezelés alatt, amely irrezekabilitást vagy disszeminációt okoz. 43 hónap medián követéssel hasonló volt a két csoport ARFS-e. A preoperatív sugárkezelés (95% IMRT) toxicitása elfogadható. A sugárkezelés nem befolyásolta a túlélést. Alacsony gradusú liposarcoma (amely az RPS-ek 75%-a) esetén szignifikánsan jobb ARFS-t eredményezett a preoperatív RT. Leiomyosarcoma és magas gradusú tumorok esetén nem nyújtott előnyt az RT. Végző követetetés hosszabb követés után várható.

Preoperatív kemoradiáció (KRT) ± pazopanib közepes/magas kockázatú kemoterápia-érzékeny, lágyrész-sarcomában (kivéve rhabdomyosarcoma) szenvedő gyermekek és felnőttek kezelésében

A pazopanib egy több célpontú tirozinkináz-inhibitor, amely az előrehaladott lágyrész-sarcomákban (is) bizonyítottan aktív. Az ARST1321 a COG és NRG közös vizsgálata mind gyermekek, mind felnőttek részére törzsi és végtagsarcomák esetén. A KRT (ifosfamid, 7,5 g/m²; doxorubicin, 75 mg/m² + 45 Gy preoperatív RT) *versus* KRT + pazopanib után a 13. héten az elsődleges reszekció, majd adjuváns kemoterápia történt (N = 82). A beválasztott gyermekek és felnőttek esetében a pazopanib preoperatív KRT-hez való hozzáadása tolerálható volt és szignifikánsan nagyobb teljes patológiai választ eredményezett. A túlélés értékeléséhez hosszabb követés szükséges.

A sugárkezelés technikája

Kombinált KRT besugárzási mód összehasonlítása mel-lékhatása: 3D konformális/IMRT/proton N = 1,483 (391 proton/1,092 foton). Felnőttek lokálisan előrehaladott tumor miatti proton-kemoterápiás kezelése szignifikánsan kevesebb akut mellékhatást okozott (grade 3: 11,5% *versus* 27,6%), hasonló betegségmentes és teljes túlélés mellett.

Csökkenti-e a protonterápia a másodlagos tumorindukció kockázatát?

A National Cancer adatbázisa alapján 430 866 beteg adatait elemezték (33,4% 3DCRT, 65,1% IMRT, 1,5% PBRT), a medián követési idő 5,0 év volt. A későbbi daganat kialakulásának kockázata hasonló volt az IMRT és a 3DCRT között, és jelentősen alacsonyabb (harmada) volt PBRT esetében. A PBRT előnyös olyan helyzetekben, amikor a második tumor elkerülése óriási jelentőségű, így gyermekek és fiatal felnőttek sugárkezelése esetén.

Irodalom

1. *Bonvalot S.* STRASS (EORTC 62092): A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcoma. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr11001.

2. Weiss R. Preoperative chemoradiation +/- pazopanib in non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma (NRSTS): A report from Children's Oncology Group (COG) and NRG Oncology. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr11002.
3. Baumann BC. Comparative effectiveness of proton therapy versus photon therapy as part of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cancer. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr6521.
4. Xiang MH. Risk of subsequent cancer diagnosis in patients treated with 3D conformal, intensity modulated, or proton beam radiation therapy. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):abstr1503.

LÁGYRÉSZ-SARCOMÁK KEZELÉSE

Harisi Revekka, Demeter Gyula

A neoadjuváns kemoterápiát vizsgálták nagy malignitású lágyrész-sarcomában egy multicentrikus, európai randomizált, klinikai vizsgálat során, amelynek célkitűzése az volt, hogy összehasonlítsa a neoadjuvánsként adott három ciklus epirubicin + ifoszfamid (EI) kezelést a szövettani típus (HT) szerint adott neoadjuváns kezelésekkel (1). A vizsgálatban 287 nagy kockázatú (high-grade, mélyen elhelyezkedő és méretben ≥ 5 cm tumor) beteget randomizáltak. Elsődleges végpont a disease free survival (DFS) volt. Az eredmények az EI statisztikailag nem szignifikáns DFS előnyét és statisztikailag szignifikáns OS előnyét igazolta a HT-kezelésekkel szemben. Ezek alapján az EI továbbra is az elsőként választandó neoadjuváns kezelés magas kockázatú végtagi és felszínes törzsi lokalizált lágyrész-sarcomában. A HT, nemantraciklin-kezelések alternatívát jelenthetnek.

Adjuváns kezelés témában is számos vizsgálat történt az elmúlt 10-15 évben, mindig is vita tárgyát képezte az össz túlélésben játszott szerepe (2). Ennek eredményeképpen jelenleg a sarcomaszakértők arra a konszenzusra jutottak, hogy a végtagi, magas malignitású, mélyen elhelyezkedő, T2-3 sarcomában a kettős kombinációjú – epirubicin + ifoszfamid – adjuváns kezelés javasolt feltétlenül. Az alacsony malignitásúak, kis daganatok esetében nem szükséges az adjuváns kezelés.

Metasztatikus lágyrész-sarcomában az ANNOUNCE egy randomizált, placebokontrollált, kettős vak, fázis III klinikai vizsgálat, amelyben a standard doxorubicin mellé adott olaratumab (PDGFR- α elleni humán IgG1-antitest) eredményességét vizsgálták (olaratumab kombinációt követően fenntartó dózisban folytatták) doxorubicin + placebóval szemben (3). A vizsgálatnak magyarországi centruma is volt (dr. Pápai Zsuzsanna). Egy korábbi fázis II vizsgálatban PFS-előny mutatkozott az olaratumabkaron. A vizsgálatba 509 antraciklinnaiv, ECOG 0-1 PS-beteget randomizáltak 1:1 arányban. Elsődleges végpont az OS volt (szemben a fázis II vizsgálatlal). Eredményképpen a vizsgálati karon a teljes lágyrész-sarcoma-csoportban az OS 20,4 hónap volt vs. 19,8 hónap a placebokaron. Hasonlóképpen, nem mutatkozott előny a leiomyosarcoma-csoportban sem. A má-

sodlagos végpont PFS-ben ráadásul inkább gyengébb eredmény született, mind a teljes lágyrész-sarcoma, mind a leiomyosarcoma-csoportban. Megjegyzendő, hogy utólag elvégezték a PDGFR- α -vizsgálatot is, amely során az igazolódott, hogy a PDGFR- α -negatív betegek jobb OS-t mutattak, mint a PDGFR- α -pozitív betegek. A vizsgálat negativitását vizsgálva jelentős különbségeket mutattak ki a fázis II és III vizsgálatok tervezése között.

Egy fázis II vizsgálatban a standard gemcitabin + docetaxel (G + T) alternatívájaként adott gemcitabin + pazopanib (G + P) hatékonyságát vizsgálták (4). A vizsgálatban 90, előzőleg antraciklin alapú kezelésben részesült, lágyrész-sarcomás beteget vontak be és 1:1 arányban randomizálták őket G + T, illetve G + P karra leiomyosarcoma és előzetes kismencedei irradiáció szerint stratifikálva. Elsődleges végpont az mPFS és grade ≥ 3 AE aránya volt. Eredményként az mPFS 4,1 hónap volt mindkét karon, grade ≥ 3 AE 20,6% G + T és 19,9% G + P karon, dóziscsökkentésre szükség volt. Következtetéképpen a G + P alternatívát jelenthet azokban a szelektált esetekben, amikor a szokásos G + T kezelés nem jön szóba (taxánintoleráns beteg).

Ugyancsak *metasztatikus* lágyrész-sarcomában (posztárszekció) egy kettős vak, placebokontrollált, fázis II studyban vizsgálták a regorafenib aktivitását és biztonságosságát 2-6 vonalban előzőleg már kemoterápiával és pazopanibbal kezelt 37 betegen (5). Azt találták, hogy az ismert mellékhatások mellett a regorafenib ugyan objektív remissziót nem értek el, de stabil betegséget és megnyújtott túlélési időt tudtak elérni (OS 18,6 vs. 8,2 hó).

Immuno-onkológiai kezelésben valóban pár újdonság volt. Az már az előző ASCO-konferenciákról is ismeretes volt, hogy az immuncheckpointgátlók más tumorokkal ellentétben, a sarcomákban kevésbé hatékonyak. Ugyanez vonatkozik a CD4/CD8 gátlókra is, hogy monoterápiában sokkal kevésbé hatékonyak, mint egyéb daganatban. Az idei ASCO-n ezeket a vegyületeket kombinálták egymással, ígéretes eredménnyel. Egyik ilyen vizsgálatban a pembrolizumab + doxorubicin kombinációt alkalmazták extrém jó eredménnyel, RR = 24%, CBR = 78%, N = 37 (6). Kombinációkat nemcsak liposarcomában, hanem osteo-, chondro-, vascularis sarcomában is alkalmazták, és ha nem is jelentős regressziót, de stabil állapotot sikerült fenntartani hosszabb ideig ezekkel a kombinációkkal.

Szövettani altípus szerinti kezelés során epitheloid sarcomában tezetostatot (7), dedifferenciált liposarcomában abemaciclibet, PEComa-ban nab-sirolimust és metasztatikus GIST-ben caboxantinibet alkalmaztak ígéretes eredményekkel. Ezeknek a vegyületeknek a problémája, hogy mindig késői vonalban kerülnek alkalmazásra.

Osteosarcomában számos multikinázgátlót próbáltak ki, amelyek közül kiemelendő a regorafenib és apatinib (8) (négy hónapos mPFS 62% és 57%).

Ewing-sarcomában másodvonásban irinotekan + temozolamid kezelést szoktak alkalmazni. Az ASCO-n be-

mutatott klinikai vizsgálatban anlotinibet alkalmaztak temozolamid helyett, de az eredmények nem jobbak (9).

Összegzésképpen az antraciklinalapú terápia maradt továbbra is a standard kezelés neoadjuváns és első vonalbeli esetekben. Másodvonásban szövettanilag specifikus kezelések jöhetnek szóba.

Irodalom

1. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: Final results of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group, the Spanish Sarcoma Group (GEIS), the French Sarcoma Group (FSG), and the Polish Sarcoma Group (PSG). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(Suppl):11000.
2. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(5):1238-47.
3. Tap W, Wagner A, Papp Zs, et al. ANNOUNCE: A randomized, placebo (PBO)-controlled, double-blind, phase (Ph) III trial of doxorubicin (dox) + olaratumab versus dox + PBO in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(Suppl):abstrLBA3.
4. Somaiah N, Van Tine B, Hill E, et al. Phase II trial of gemcitabine (G) with pazopanib (P) or gemcitabine with docetaxel (T) in advanced soft tissue sarcoma (STS). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(Suppl):abstr11008.
5. Penel N, Blay J, Wallet J, et al. A double-blind placebo-controlled randomized phase II trial assessing the activity and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with nonadipocytic soft tissue sarcoma (STS) previously treated with pazopanib (PAZ). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(Suppl):abstr11021.
6. Pollack S, Redman M, Wagner M, et al. A phase I/II study of pembrolizumab (Pem) and doxorubicin (Dox) in treating patients with metastatic/unresectable sarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(Suppl):abstr11009.
7. Stacchiotti S, Schoffski P, Jones R, et al. Safety and efficacy of tazemetostat, a first-in-class EZH2 inhibitor, in patients (pts) with epithelioid sarcoma (ES) (NCT02601950). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(Suppl):abstr11003.
8. Xie L, Guo W, Xu J, Sun X, et al. Apatinib plus camrelizumab (SHR-1210) for unresectable high-grade osteosarcoma (APFAO) progressing after chemotherapy: A prospective, open label, phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(Suppl):abstr11013.
9. Xu J, Xie L, Guo W, et al. Anlotinib and irinotecan for advanced Ewing sarcoma after failure of standard therapy: A multicenter, two-cohort, single-arm, open label, phase Ib/II trial (NCT03416517). 2019;37(Suppl):abstr11012.

SZUPPORTÁCIÓ

András Csilla

A szupportív kezelés célja a kemoterápia mellékhatásainak a kivédése, kezelése. Az utóbbi években a terápiás fegyvertárunkba bevonult immunterápia mellékhatásainak menedzselésével is kiemelten foglalkozott az ASCO 2019.

A vérképző rendszeri mellékhatások megelőzésében bemutatásra került a CDK 4/6 gátló trilaciclib, amely proaktívan csökkenti a kemoterápia myeloszuppressz-

ziót okozó hatását, azáltal, hogy a haemopoeticus progenitor és őssejteket reverzibilisen leállítja a G1-fázisban, megakadályozva az S-fázisba való átjutást, így megvédi őket a kemoterápia DNS-károsító hatásától. Tüdőtumoros betegeknél az öt napig alkalmazott iv. trilacicliba G1T28 vizsgálatban szignifikánsan csökkentette a topotecan súlyos myelodysplasiát okozó mellékhatásait: csökkent a neutropeniás napok száma (8 vs. 2 nap), a súlyos neutropeniák százaléka (75,9 vs. 40,6%), a GCSF-használat (65,5 vs. 50%), a súlyos anaemiák száma (63 vs. 38,7%), a transzfúziók, thrombocytaszuspenziók adása is (1).

Megjelent az új guideline az eritropoetinek adásával kapcsolatosan, ebből pár gyakorlati szempontot emelnék ki: Nem kuratív kemoterápia esetében lehet alkalmazni 10 g/dl hgb-szint alatt. Kuratív kemoterápia esetében vagy nem kemoterápia okozta anaemia kezelésére nem javasolható. Az alkalmazandó eritropoetinek hatásában és biztonságosságában különbséget nem találtak. Minden esetben javasolt Fe-pótlás, akár Fe-hiányos, akár nem Fe-hiányos a beteg, ez történhet iv. vagy per os formában is. A thromboemboliás szövődmények növekedhetnek, emiatt kezelés indítása előtt individuális rizikóbecslés szükséges (2).

Az olanzapin hozzáadása a standard hányáscsillapító terápiához – 5HT₃, dexamethason, NK1-antagonista mellé – magas emetogénitású kemoterápiához már a 2018-as ASCO-guideline-ban megjelent (szerotonin-, dopamin- és kolinergetagonista, antipszichotikus szer). Ebben az évben két vizsgálatról számoltak be, amelyet kiemelt fontosságúnak tartottak. Az elsőben az olanzapinnal kiegészített négyes antiemetikus kombináció igazolta hatékonyságát a hármassal kombinációval szemben japán betegeknél (3). 690 betegnél a 24–120. órában jelentkezett hányás és a rescue medication szignifikánsan csökkent (79 vs. 66%, p = 0,001). A másik vizsgálatban NK1-antagonista helyett alkalmazták az olanzapint hármassal kombinációban, a hányás és rescue medication száma szignifikánsan csökkent az olanzapinkaron (74 vs. 54%, p = 0,004) (4), az olanzapin hatékonyabbnak bizonyult, mint az aprepitant.

Education session keretében került sor az immunterápiák mellékhatásainak tárgyalására. A monoterápiák esetében súlyos mellékhatás – PD1- és PDL1-gátlók – esetében 14% körüli, CTLA-4-gátlók esetében 34%, a kombinációkban 54%. A betegek oktatása a lehetséges mellékhatásokról, a korai felismerés, a multidiszciplináris ellátás kiemelendő fontosságúak. Egy időben több mellékhatás is jelentkezhet, körülbelül a tizedik hét az, amikor a legtöbb eltérés jelen van, és kiemelendő, hogy hosszú ideig fennállhatnak. Immunterápiás mellékhatást ellátó ambulanciák, szakmai csoportok, multidiszciplináris teamek létrehozásának szükségességére hívják fel a figyelmet. (Immunotherapy toxicity service) (5).

Csontáttétek ellátásával kapcsolatosan két vizsgálatot emelnék ki. Az elsőben (6) a zolendronsav és

denosumab 4, illetve 12 hetes alkalmazásának eredményeit állították szembe emlő- és prosztata tumoros betegeknél. Az egy évnél megjelent csontesemények száma 27% vs. 22% per os 28, előnyösebb a négyhetente kapóknál, de az eredmény nem szignifikáns. A mellékhatások (veseelégtelenség, hypocalcaemia, állkapocs-osteonecrosisok) számában viszont nem találtak különbséget. A 12 hetente adott kezelések észszerűnek tűnnek, de javasolják megvárni a nagy betegszámot magába foglaló REDUCE trial eredményeit is. A másik vizsgálatban (7) zoledronsavat kapó betegeknél vizsgálták az állkapocs-osteonecrosis arányát, a prediktor faktorokat. Az osteonecrosis évente körülbelül 1%-ot növekedett, a harmadik évre 3% körüli volt a vizsgált 3491 betegnél. Prediktív faktornak bizonyult a myeloma multiplex, szájüregi műtétek, kevés fog, rossz fogak, és a három-négy hetente alkalmazott terápia.

Fájdalomcsillapításra és hányinger-csillapításra az amerikai és kanadai betegek 24, illetve 16%-a használ medicalis cannabist (Magyarországon nem engedélyezett). Az ASCO 2019 egy education session keretében foglalkozott ezzel a témával. Az evidenciák alapján a kis adag orvosi cannabis használata valószínűleg csökkenti a neuropathiás fájdalmat, javíthatja az alvászavart, depressziót, fáradékonyságot, hányingert. Felhívják a figyelmet arra, hogy az immunszuppresszió hatása miatt nem javasolt immunterápiával együtt alkalmazni, mert rontja az immunterápia eredményességét. Szükségét látják egy egységes szabályozás létrehozásának (8).

A thrombosisok megelőzésében kiemelném a rivaroxaban eredményességét pancreastumoros betegeknél (9). Szignifikánsan csökkentette a thromboemboliás szövődmények számát 10,1% vs. 3,4%

$p = 0,003$, az arteriális és visceralis thrombosisok számát 12 vs. 4% $p = 0,002$, anélkül, hogy a vérzések száma emelkedett volna.

Irodalom

1. *Lowell L.* Hart, effect of trilaciclib, a CDK 4/6 inhibitor, on myelosuppression in patients with previously treated extensive-stage small cell lung cancer receiving to potecan. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr8505.
2. *Bohlius J.* Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15):1336-51.
3. *Hashimoto H.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating olanzapine 5 mg combined with standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: J-FORCE Study. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl):abstr11503.
4. *Rumyantsev A.* Olanzapine (OLN) versus aprepitant (APR) in patients receiving high-emetogenic chemotherapy: Final results of randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl):abstr11504.
5. *Rubin KM.* Recognizing and managing immune related toxicities. Education session ASCO 2019.
6. *Mark J.* A randomized trial comparing four-weekly versus 12-weekly administration of bone-targeted agents (denosumab, zoledronate, orpamidronate) in patients with bone metastases from either breast or castration-resistant prostate cancer. 2019;37(suppl):abstr11501.
7. *Catherine H.* Osteonecrosis of the jaw (ONJ) may occur in cancer patients (pts) with metastatic bone disease (MBD) treated with bone modifying agents. No large prospective studies have precisely determined the incidence of ONJ. A better understanding of the true incidence and predictors of ONJ is needed. 2019;37(suppl):abstr11502.
8. *Claude Cyr.* Is there a role for cannabis in cancer symptom management? Education Session. ASCO 2019.
9. *Saraj Vadhan-Raj.* Rivaroxaban thromboprophylaxis in ambulatory patients with pancreatic cancer: Results from a prespecified subgroup analysis of the CASSINI study. 2019;37(suppl):abstr4016.