

Az immunterápia szerepe a vastagbélrák kezelésében

BODOKY GYÖRGY

Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Onkológiai osztály, Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Bodoky György, Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Onkológiai osztály, 1097 Budapest, Nagyvárad tér 1.,
e-mail: bodokygy@hungarnet.hu

Közlésre érkezett:

2017. február 24.

Elfogadva:

2017. április 25.

Az immunterápia több daganattípus esetében jelentős sikereket ért el. Ugyanakkor a vastagbél-daganat immunterápiája még csak kezdeti stádiumban van, pedig az immunológiai pontrendszer segítségével meghatározható a vastagbél-daganat immunfenotípusa. Bár sokféle modalitással próbálkoztak, az anti-PD-1 terápiák tűnnek eddig a legígéretesebbnek. Az is nyilvánvaló, hogy a vastagbél-daganatok molekuláris alcsoportjai közül a mikroszatellita-instabil típus kitüntetetten érzékeny az ilyen típusú terápiákra. *Magy Onkol* 61:147–151, 2017

Kulcsszavak: vastagbélrák, immunterápia, PD-1, mikroszatellita-instabilitás

Immunotherapy proved to be effective in various forms of cancer but it is in its infancy in colorectal cancer, although the Immunoscore was developed to classify this tumor immunologically. Various forms of immunotherapy were tested in early clinical trials but anti-PD-1 antibodies seem the most promising so far. These studies also revealed that one particular molecular subgroup of colorectal cancer, the microsatellite instable variant, is extremely sensitive for such modality.

*Bodoky G. Role of immunotherapy in the management of colorectal cancer. *Magy Onkol* 61:147–151, 2017*

Keywords: colorectal cancer, immunotherapy, PD-1, microsatellite instability

BEVEZETÉS

A vastag- és végbélrák (colorectal cancer, CRC) a harmadik leggyakoribb daganatos megbetegedés világszerte, és a vezető daganatos halálokok között szerepel. A CRC ellátása óriási kihívást jelent az onkológia számára. Előrejelzések szerint előfordulásának gyakorisága az elkövetkező 10 évben növekedni fog. Az elmúlt évtizedekben a CRC gyógyszeres kezelésében komoly előrelépés történt. Az 5-fluorouracil, oxaliplatin és irinotekán mellett megjelentek a célzott terápiás lehetőségek is, mint az angiogenezist gátló szerek (bevacizumab, ramucirumab) és az EGFR-gátlók (cetuximab, panitumumab). Két orálisan alkalmazott gyógyszer, a Stivarga (regorafenib) és a Lonsurf (trifluridin + tipiracil) újabb terápiás vonalat tett lehetővé. A sikerek ellenére azonban ezek a szerek, bár a túlélés jelentős javulásához vezettek, nem hozták meg a várva várt áttörést a betegség gyógyításában. Ezért van szükség nagyobb hatékonyságú és kevesebb mellékhatással járó kezelésre.

Az immunterápia alkalmazhatóságát CRC-ben évtizedek óta vizsgálják, korlátozott sikerrel [1]. A daganatok immunterápiája az elmúlt években új lendületet kapott az immunrendszer ellenőrző pontjait gátló szerek kifejlesztésével, melyekkel sok daganattípus esetén kedvező klinikai hatást lehetett elérni. Például az ipilimumabot (CTLA-4, citotoxikus T limfocita antigén 4 elleni antitest) sikeresen használták az előrehaladott melanómában szenvedő betegek első vagy másodvonalbeli kezelésére. A kombinációban alkalmazott anti-CTLA-4 és anti-PD-1 (programmed cell death 1) monoklonális antitestekről kimutatták, hogy kedvező a klinikai hatásuk a metasztatizáló melanóma kezelésében. A PD-1 elleni antitesteket (nivolumab és pembrolizumab) az FDA 2015-ben az előrehaladott, nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC), köztük a laphám- és nem laphám típusban szenvedő betegek kezelésére engedélyezte. Ezek az eredmények felkeltették az immunterápia CRC-ben történő alkalmazásával kapcsolatos reményeket.

A DAGANATELLENES IMMUNVÁLASZ VASTAGBÉLÁKBAN

A tumor mikrokörnyezetében levő, a daganatot infiltráló immunsejtek prognosztikai értékét széles körben vizsgálták és értékelték [2, 3]. A CRC molekuláris osztályozásában mikroszatellita-instabil (MSI) és mikroszatellita-stabil (MSS) tumorokat különítettek el. A mikroszatellita-instabilitás a DNS-lánc hibás bázispárjait javító mechanizmus hiányának a következménye, ami a DNS-ben az ismétlődő szekvenciákban belül inszerciók és delécioók felhalmozódását okozza [4, 5]. Ennek megfelelően az MSI CRC-k, amelyek a sporadikus CRC-k megközelítőleg 15%-át teszik ki, magas mutációs rátával rendelkeznek, jellemző módon 10–50-szer több mutációt tartalmaznak, mint az MSS daganatok. A magas mutációs ráta több olyan neoantigén kialakulásához vezethet, amelyek hatékony tumorellenes T-sejtes válaszreakciót provokálhatnak. A nemrégiben lezajlott vizsgálatok azt mu-

tatták, hogy a magas mutációs rátájú tumorok esetén jobb az immunrendszer ellenőrző pontjait gátló kezelésre adott válaszreakció [6, 7]. Az MSI tumorok az MSS daganatoknál nagyobb arányban tartalmaznak CD8⁺ citotoxikus T-limfocitákat és aktivált Th1-sejteket. A nagyobb immunaktivitással függhet össze, hogy általánosságban az MSI tumoros betegek túlélése jobb, mint az MSS betegeké. MSI CRC-ben az immunellenőrzőpont-gátló kezelés jó eredményekkel kecsegtet.

A DNS-lánc hibás bázispárjait javító mechanizmus mellett a nemrégiben lezajlott vizsgálatok azt mutatják, hogy CRC-ben az immunpontszám (Immunoscore) jobban prognosztizálja a betegek túlélését, mint a mikroszatellita-instabilitás [8]. Az immunpontszám egy olyan pontrendszer, ami a tumor belsejét és a tumor invazív széleit infiltráló citotoxikus és memória T-sejtek számszerűsített mennyiségén alapul [9]. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az immunpontszám CRC-ben a túlélés legerősebb prognosztikai faktora. Ennél fontosabb, hogy az immunpontszám döntő paraméterként alkalmazható a CRC-ben szenvedő betegek immunterápiára történő kiválasztásához, mivel a tumor immunterápiája, mint például a PD-1 elleni kezelés esetén fontos daganattellenes T-sejtek jelenléte a tumorban. Az MSI CRC-ben szenvedő betegek fogékonyabbak lehetnek az ilyen kezelésre, mint az MSS tumoros betegek.

IMMUNTERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK A VASTAGBÉLÁKOK KEZELÉSÉBEN

Jelenleg CRC-vel kapcsolatban sokféle immunterápiával folyik klinikai vizsgálat. Ezek különböző módszereket ölelnek fel, köztük a monoklonális antitest kezelést, a daganattellenes vakcinákat, a kemo-immunterápiát, az immunrendszer ellenőrző pontjait gátló kezelést, az adoptív sejterápiát, az immunmodulátorokat, az onkolitikus vírusterápiát, az adjuváns immunterápiát és a citokinkezelést [10]. Előljáróban megállapítható, hogy a citokinkezelés monoterápiában, szemben a veserákkal vagy a melanómával, nem bizonyult hatásosnak CRC-ben. Ugyanakkor ez nem zárja ki azt, hogy más típusú immunterápiákkal kombinációban ne lenne eredményes sikeres használatukra.

Vakcináció [10, 11]

Az autológ vakcináció esetében az életképtelen vagy elölt daganatsejteket használják a vakcina alapanyagaként, és ezzel próbálják stimulálni a daganattellenes immunválaszt. Vastagbélrák esetében elmondható, hogy önmagában az ilyen kezelés nem jár klinikai előnnyel. Ezért az autológ vakcinációs kezelési protokollok kiegészítő immunstimulánsokat alkalmaztak. Egyik lehetséges módja ennek a BCG vakcinációval történő kombinációja a húgyhólyagrákhoz hasonlóan, amelyeket fázis II/III szinten vizsgáltak. Bár ez a típusú autológ vakcináció sem hozott szignifikáns túlélés-meghosszabbodást II-es és III-as stádiumú CRC-s betegek esetében, az alcsoport-analízis azt mutatta, hogy a túlélés a BCG-reakció intenzitásával összefüggést mutatott (azon betegek esetében

volt kedvező túlélésjavulás, akik jobban reagáltak a BCG-re). Az autológ vakcináció egy másik formája a GM-CSF citokin kezeléssel történő kombináció volt, ahol a regulátor T-sejteket ciklofoszfammal blokkolták. Sajnos ez a terápiás kombináció sem bizonyult klinikailag hatásosnak. Egy másik kombinációs variánsa az autológ vakcinációnak az NDV vírussal fertőzött, elpusztított daganatsejtekkel történő vakcináció. Ez a kezelés fázis II-es és III-as szakaszokat ért meg, ez utóbbit májáttét miatt operált CRC-s betegekben végezték. Ez a kezelési mód sem befolyásolta a betegek túlélését, azonban az alcsoporthoz tartozó analízis azt mutatta, hogy a primer tumort is hordozó betegekben mind a progressziómentes túlélés (PFS), mind a teljes túlélés (OS) javult.

A daganatellenes vakcináció következő formája a tumor-specifikus peptidekkel történő vakcináció (8–11 aminosav hosszúságú peptidekkel). Számos tumorantigénnel próbálkoztak (HCG, CEA, p53, mucin stb.), azonban ezek nem bizonyultak klinikailag aktívnak. Ennek tanulságait levonva többszörös peptidkombinációkkal próbálkoztak, és figyelmet fordítottak arra is, hogy milyen HLA-haplotípusra specifikusak az antigének. Az IMA910 peptidekkel való kezelést Treg-deplécióval, GM-CSF-kezeléssel és TLR7-inhibitorral kombinálták HLA-A.02 típusú CRC-s betegekben. Ez a bonyolult protokoll bizonyos klinikai aktivitást mutatott elsősorban azon betegekben, akikben kialakult antigénspecifikus citotoxikus T-sejtes válasz.

A daganatellenes vakcináció egy további lehetséges formája a patogén vektorral történő vakcináció, ahol CEA, TRICOM, MUC1 vagy GUCY2C tumorantigéneket expresszáló madárhimlő- vagy ALVAC vírussal kezelték a CRC-s betegeket. Bár tumorantigén-specifikus T-sejtes immunválaszt ki lehetett váltani, ezek a kombinációk sem befolyásolták a betegség klinikai lefolyását.

Végül, az antigénprezentáló dendritikus sejtek is felhasználhatók a tumorantigének bevitelére. Miután a CRC esetében a CEA triviális tumorantigén, a dendritikus sejt CEA-vakcináció hatását tesztelték több korai fázisú vizsgálatban, azonban ennek klinikai hatékonysága nem igazolódott. A fentiek alapján megállapítható, hogy az autológ vakcináció eddig tesztelt formái nem hoztak áttörést a CRC kezelésében.

Adoptív sejtranszfer (AST) (10, 11)

A CRC-s betegek saját immunsejtjeinek felhasználása a hatékonyabb daganatellenes immunválasz kialakítására elméletileg lehetséges új passzív immunterápiás modalitás lehetne. Az egyik lehetőség primer vagy áttéti tumorszövetből, illetve a perifériás vérből vagy nyirokcsomókból származó autológ T-sejtek felhasználása. CRC esetében az eddigi legbiztosabb eredményeket az őrszemnyirokcsomókból izolált T-limfociták beadásával érték el. A korai fázisú vizsgálatban 2 éves követés mellett a túlélés jelentős emelkedését tapasztalták a kezelt csoportban. Figyelmet érdemlő az az eredmény is, hogy G12D-mutáns KRAS-t hordozó vastagbélrákos betegben ilyen fehérjére specifikus T-sejt-klónokat észleltek és szaporítottak fel, melyek bevitelével a tüdőáttétek regresszióját érték el (12).

Az AST egy másik lehetséges formája a CAR-T-sejtekkel történő kezelés. Ebben az esetben a betegek limfocitáinak T-sejt-receptorát géntechnológiai úton manipulálják kimérra antigénreceptorra, amelynek extracelluláris szakasza a daganatspecifikus antigént felismerő antitestrészt tartalmaz. CRC esetében két próbálkozás történt korai fázisú vizsgálatban, az egyik esetében a T-sejtek CEA-, a másikban HER-2-felismerőek voltak. Mindkét esetben a daganatellenes hatást elhomályosították a súlyos mellékhatások (11).

Az immunrendszer ellenőrző pontjait gátló kezelés

A CTLA-4 az immunrendszer ellenőrző pontjait szabályozó molekula, amely az antigént prezentáló sejteken lévő CD80/CD86 molekulákhoz kötődve gátolja a T-sejtek aktiválását. A PD-L1/L2 (a PD-1 ligandumai) a T-sejteken lévő PD-1 receptorhoz kötődve szintén negatív irányba szabályozza az effektor T-sejtek működését. Az anti-CTLA-4 és az anti-PD-1 monoklonális antitestek hatékonyan blokkolják a tumorreaktív T-limfocitákat gátló szabályzókat, így azok reaktiválódását és klonális expanszióját eredményezik. Az újra aktív T-sejtek azonban a saját sejteket is megtámadhatják, ami súlyos autoimmun mellékhatásokhoz vezethet.

Az immunterápiák eredményességének vizsgálatára áttétes vastagbélrákos betegekben több fázis II-es klinikai vizsgálatot végeztek; elsőként pembrolizumabmal történő kezeléseket eredményeiről számoltak be. Az egyik vizsgálatban pembrolizumab-monoterápiát alkalmaztak intravénásan, 10 mg/ttkg-os dózisban, 14 naponként adva (13). Összesen 41 beteget vontak be ebbe a vizsgálatba, akik egy részének a tumora hibás DNS-hibajavító mechanizmussal rendelkezett (MMR-deficiens – mismatch repair). Az előbbieknél az immunterápiás kritériumok szerinti objektív válaszádsárány 40%, a progressziómentes túlélés aránya a 20. héten 78% volt, míg a másik csoportban ezek az értékek 0, ill. 11%-nak adódtak (1. táblázat). Az MMR-deficiens CRC-s betegcsoportban a medián progressziómentes túlélést és a medián teljes túlélést nem érték el, miközben az ép hibajavító mechanizmusú csoportban a PFS mediánja mindössze 2,2 hónap, a medián OS 5,0 hónap volt. Bár ebbe a vizsgálatba kevés CRC-s beteg került, az eredmények szignifikánsak, és tovább erősítik azt az elképzelést, hogy a mutációhoz társuló neoantigének felismerése az endogén daganatellenes immunválasz egy kritikus összetevője. Ezért a DNS-lánc hibás bázispárjait javító mechanizmussal nem rendelkező tumorokban szenvedő betegekben igen kedvező lehet a PD-1-ellenes kezelés. Ebben a vizsgálatban teljesexom-szekvenálással elemezték a daganatokban lévő szomatikus mutációk számát. Felvetik, hogy azok a betegek képezzék a PD-1 elleni kezelés alapját, akiknek a tumora a DNS-lánc hibás bázispárjait javító mechanizmussal nem rendelkezik, és akiknél több mint 20-szor magasabb a mutációval járó neoantigének száma, mint a javító mechanizmus hiányát nem mutató tumoroknál (13).

Ezt a feltételezést erősíti a közelmúltban ismertetett vizsgálatok eredményei is. Ebben a vizsgálatban csak olyan

1. TÁBLÁZAT. Az immunellenőrzőpont-gátló terápiák hatásossága vastagbélrákban

Anti-PD-1	CRC típusa	Betegek száma	RR	PFS	OS
Pembrolizumab, fázis II [13]	MSS MSI-H	11 21	0% 40%	11% [20 hét] 78% [20 hét]	nem érték el 5,0 hónap (medián)
Pembrolizumab, fázis II [14]	MSI-H	17	57%	64% [12 hónap]	88% [12 hónap]
Nivolumab, fázis II [15]	MSI-H	74	27%	45,6% [12 hónap]	73,8% [12 hónap]

MSS: mikroszatellita-stabil, MSI-H: mikroszatellita-instabil, OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés, RR: válaszadási arány

betegek kerültek, akiknek a tumorában nem működött a bá-zishiba-javítás, ami nagyfokú mikroszatellita-instabilitással jár (MSI-H). Az egy centrumban végzett retrospektív elemzés során 17, áttétes vastagbél-daganatban szenvedő beteg pembrolizumab-monoterápiájának eredményességét vizsgálták több vonalban történő előkezelést követően [14]. Az eredmények igen biztatóak voltak (1. táblázat).

Ugyancsak a közelmúltban került bemutatásra a CheckMate-142-es vizsgálat [15]. Ebben a II. fázisú vizsgálatban 74 MSI-H, előkezelt vastagbél-daganatos beteg került bevonásra. A kezelés során 3 mg/ttkg nivolumab adása történt 2 hetente. A medián PFS 9,6 hónap, a 12 hónapos medián progressziómentes túlélési arány 45,6% volt. A medián OS-t a közlés időpontjában még nem érték el, a 12 hónapos túlélési arány 73,8% volt. A CheckMate-142-es vizsgálat is az a feltételezést igazolta, hogy az MSI-H csoport érzékenyen reagál az immunterápiára (1. táblázat).

Az anti-PD-1 monoterápia mellett több fázis I-es vizsgálat értékelte a kombinált immunterápia (anti-PD-1 és anti-CTLA-4) lehetőségét (nivolumab és ipilimumab) az MSI-H CRC-s betegcsoportban [16]. Bár a válaszadási arány tekintetében a monoterápia hatásosabb volt, a teljes betegségkontroll-arány a kombinált kezelés esetében magasabbnak bizonyult (80%, illetve 51%). Egy fázis I-es vizsgálatban pedig az immunterápiát (anti-PD-L1 antitest, atezolizumab) anti-VEGF terápiával (bevacizumab) kombinálták MSI-H CRC-s betegekben és igen magas betegségkontroll-arányt értek el (90%) [17]. Mindezek figyelembevételével hozta meg döntését a közelmúltban az FDA, hogy a pembrolizumabot (anti-PD-1 antitest) engedélyezi az előrehaladott MSI-H daganatok, közöttük a vastag- és végbélrákok kezelésére.

Miután az MSI-H tumorok aránya közel 20%, nagy jelentőségűek azok a vizsgálatok, amelyekben a sokkal gyakoribb MSS tumorokat kísérlik meg kezelni immunterápiával, ehhez azonban „immunogénebbé” kell tenni az ilyen daganatokat. A MEK-inhibitorral történő kezelés önmagában az intratumorális T-sejtek felszaporodását és fokozott MHC I-kifejeződést okozhat, így remény van arra, hogy szinergista hatású az anti-PD-L1 készítménnyel a tartós tumorregresszió kialakításában [18].

Ezt a lehetőséget kihasználva fázis I-es vizsgálat során többszörösen előkezelt, előrehaladott vastagbélrákban atezolizumab (anti-PD-L1) és cobimetinib (MEK-inhibitor) kombinációs kezelést alkalmaztak [19, 20]. A vizsgálatban 2 hetente 800 mg atezolizumab iv. adása történt 60 mg cobimetinib orális adása mellett. A kezelés mellett több mint 60%-os 1 éves túlélés volt elérhető, ami igen biztató eredmény ebben a betegcsoportban.

ÖSSZEFOGLALÁS

Bár az immunterápiákat a vastagbélrákban évtizedek óta vizsgálták, mind a mai napig nincs a CRC kezelésére engedélyezett immunterápia. Különböző, az immunrendszer által irányított módszert fejlesztettek ki, ilyen például a dendritikussejt-alapú vakcinák vagy a genetikailag módosított kiméra antigénreceptor T-sejtek. Ezek a fejlesztések még mindig korai stádiumban vannak. Tekintettel a biztató fázis II-es klinikai vizsgálati adatokra, a CRC immunterápiájának egyik ígéretes módszere az immunrendszert ellenőrző pontok gátlása lehet. Ez különösen fontos a mikroszatellita-instabil tumorok esetében, mivel a nagyobb mutációs ráta több olyan neoantigént eredményez, amit fel tudnak ismerni az effektor T-sejtek. Ezért azonosítani kell a kezelésre alkalmas betegek kiválasztásához szükséges, megfelelő kritériumokat, mert ez elengedhetetlen a maximálisan kedvező terápiás hatás eléréséhez. Ez döntő fontosságú lehet a CRC immunológiai profiljának felmérésében. Ebben az összefüggésben az immunológiai pontszámrendszer látszik kritikusnak, amit tartalmaznia kell az ilyen kezelést kapó betegek alkalmassági kritériumainak. Emellett több kutatás szükséges olyan, célpontként szolgáló antigének azonosításához, amelyek a daganatellenes vakcinák és/vagy a kiméra antigénreceptor T-sejtek fejlesztéséhez alkalmazhatók. Egyre több vizsgálat azonosított olyan új immunológiai komponenseket, amelyek potenciális célpontjai lehetnek a CRC immunterápiájának, mint például a GUCY2C, HHLA2, OR7C1 és a MAGE D4. Ezenkívül a kombinált immunterápiák, mint például az anti-PD-1-gyel kombinált anti-CTLA-4 vagy az előbbiekkal kombinált daganatellenes vakcinák jobb terápiás hatásosságot biztosíthatnak.

IRODALOM

1. Evans JT. Letter: Immunotherapy for colorectal cancer. Lancet 1:1248, 1976
2. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 313:1960–1964, 2006
3. Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. Immunity 39:782–795, 2013
4. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. Virchows Arch 469:125–134, 2016
5. Chen W, Swanson BJ, Frankel WL. Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. Diagn Pathol 12:24, 2017
6. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. Science 351:1463–1469, 2016
7. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 500:415–421, 2013
8. Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, et al. Integrative analyses of colorectal cancer show Immunoscore is a stronger predictor of patient survival than microsatellite instability. Immunity 44:698–711, 2016
9. Galon J, Pagès F, Marincola FM, et al. The immune score as a new possible approach for the classification of cancer. J Transl Med 10:1, 2012
10. Sun X, Suo J, Yan J. Immunotherapy in human colorectal cancer: challenges and prospective. World J Gastroenterol 22:6362–6372, 2016
11. Lynch D, Murphy A. The emerging role of immunotherapy in colorectal cancer. Ann Transl Med 4:305, 2016
12. Tran E, Robbins PF, Lu YC, et al. T-Cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. N Engl J Med 375:2255–2262, 2016
13. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 372:2509–2520, 2015
14. Leal AD, Paludo J, Finnes HD, et al. Response to pembrolizumab in patients with mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 35(suppl 4S):abstr 714, 2017
15. Overman MJ, Lonardi S, Leone F, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability high metastatic colorectal cancer: Update from CheckMate 142. J Clin Oncol 35(suppl 4S):abstr 519, 2017
16. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. J Clin Oncol 34(suppl):abstr 3501, 2016
17. Hochster HS, Bendell JC, Cleary JM, et al. Efficacy and safety of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in a phase Ib study of microsatellite instability (MSI)-high metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 35(suppl 4S):abstr 673, 2017
18. Ebert PJR, Cheung J, Yang YG, et al. MAP kinase inhibition promotes T cell and anti-tumor activity in combination with PD-L1 checkpoint blockade. Immunity 44:609–621, 2016
19. Desai J, Hong YS, Kim JE, et al. Efficacy and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab (atezo) in an expanded phase 1b study of microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol 27(suppl 6):470P, 2016
20. Bendell J, Tae Won K, Cheng Ean C, et al. Safety and efficacy of cobimetinib (cobi) and atezolizumab (atezo) in a Phase 1b study of metastatic colorectal cancer (mCRC). Ann Oncol 27(suppl 2):ii140, 2016

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATOLÓGUSOK TÁRSASÁGA ÉS A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

KROMPECHER ÖDÖN 2017. évi pályamunka díjazására

150 000 Ft pályadíjat tűz ki az orvostanhallgatók és a fogorvostan-hallgatók számára.

A pályamunka címe:

„A colorectalis daganatok kialakulásában szereplő molekuláris mechanizmusok és ezek klinikai jelentősége”

A pályamunka **terjedelme** az irodalommal és a dokumentációval együtt maximum **80 oldal** lehet.

A munkán csak a **jelige** szerepelhet, melyhez mellékelni kell egy borítékot, rajta a jeligével, a lezárt borítékban a nevet, évfolyamot, pontos lakcímet, telefonszámot, e-mailt kell feltüntetni.

A pályamunka beadási határideje: 2017. november 30.

Helye:

Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézet 1091 Bp., Üllői út 93.

Díjazást elért pályázat esetén a Társaságok javaslatot tesznek a pályamunka **szakdolgozat**ként való elfogadására.

Budapest, 2017. május 6.



MAGYAR PATOLÓGUSOK TÁRSASÁGA és MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA VEZETŐSÉGE

