

A tüdőrák immunterápiája

OSTOROS GYULA

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, VIII. Tüdőbelgyógyászat, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Ostoros Gyula, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet,
1121 Budapest, Pihenő u. 1. Tel.: +3670/310-2318,
e-mail: drostorosgyula@gmail.com

Közlésre érkezett:

2017. április 23.

Elfogadva:

2017. május 15.

Az immunellenőrzőpont-gátló kezelés forradalmian új, hatékony terápia tüdőrákban is, egyéb rosszindulatú megbetegedésekhez hasonlóan. A dohányzással összefüggő tüdőrák a megbetegedések döntő többségét képviseli; magas szomatikus mutációs rátája és fokozott immunogenitása összefügg az immunterápia hatékonyságával. A PD-1-gátló vegyületek közül a nivolumab és pembrolizumab, a PD-L1-gátlók közül az atezolizumab már törzskönyvezett indikáció tüdőrákban. Az avelumab és a durvalumab szintén ígéretes kezelési lehetőség. Másod-, illetőleg többedvonalban a nivolumab és az atezolizumab PD-L1-expresszió ismerete nélkül is alkalmazható, míg a pembrolizumab PD-L1-pozitivitás esetén. Mérföldkő a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésében a $\geq 50\%$ -os PD-L1-expresszió esetén a pembrolizumab első vonalbeli alkalmazásának lehetősége a KEYNOTE 024-es vizsgálat eredménye alapján. Ebben a szelektált betegcsoportban a pembrolizumab adásával csaknem megkétszereződött progressziómentes túlélés a standard kezelési karhoz képest, és a teljes túlélés is jelentősen javult, lényegesen jobb toxicitási profil mellett. Ennek megfelelően új terápiás standardról beszélhetünk az előrehaladott NSCLC első vonalbeli kezelésében. Az immunellenőrzőpont-gátlókkal számos egyéb klinikai vizsgálat is folyik tüdőrákban citotoxikus kemoterápiával kombinálva, illetőleg adjuváns indikációban, célzott terápiával kombinálva. *Magy Onkol* 61:153–157, 2017

Kulcsszavak: immunellenőrzőpont-gátlás, tüdőrák, PD-1-axis gátlása, CTLA-4-gátlás

Similarly to other malignancies, immune checkpoint inhibitor therapy is a revolutionary, effective new treatment possibility for lung cancer. In lung cancer carcinogenesis is related mainly to tobacco smoking with high somatic mutation rate and immunogenicity. The PD-1 inhibitor nivolumab and pembrolizumab and the PD-L1 inhibitor atezolizumab is a labelled indication in second line setting in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Avelumab and durvalumab have promising activity as well. Based on the data of KEYNOTE 024 trial, pembrolizumab is approved in first line setting for cases with $\geq 50\%$ PD-L1 expression. In this selected patient population, progression-free survival has doubled, and overall survival was significantly better in pembrolizumab-treated patients compared to those receiving standard of care. Pembrolizumab treatment became a new first line standard of care in advanced NSCLC. There are numerous ongoing clinical trials in lung cancer with immune checkpoint inhibitors in combination with cytotoxic chemotherapy, targeted agents, or in adjuvant setting.

*Ostoros G. Immunotherapy for lung cancer. *Magy Onkol* 61:153–157, 2017*

Keywords: immune checkpoint inhibitors, lung cancer, PD-1 axis inhibitors, CTLA-4 inhibitors

BEVEZETÉS

A tüdőrák talán a legjelentősebb megoldatlan probléma az onkológiai megbetegedések között. Egyike a leggyakoribb rosszindulatú megbetegedéseknek, míg a gyógyult betegek aránya csekély. Ha elosztjuk az évente tüdőrákban meghaltak számát a tüdőrák éves incidenciájával, megkapjuk e betegség fatalitási arányszámát, mely 0,88. Összevetve az emlőrák fatalitási arányával (0,32), még nagyon sok a teendőnk a túlélési mutatók javítása terén. Évente hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján kb. tízezer új tüdőrákos beteget fedeznek fel. A mortalitási mutatók szerint világszerte vagyunk. Összevetve a hasonló dohányzási szokásokkal rendelkező környező országokkal, a mortalitási különbség fennáll, így a magyarországi kiemelkedően rossz tüdőrák-epidemiológiai adatok kutatás tárgyát képezhetik.

Az Országos Korányi Intézet által közölt legfrissebb adatok szerint, melyek többesreprezentatív mintaként értelmezhetők, a férfi/nő arány hatvan/nyolcvan százalék. Tendenciájában a nők aránya évről évre emelkedik. A tüdőrák előfordulása negyvenéves kor alatt igen ritka, összességében elmondható, hogy dominálón az idősek megbetegedése, hatvan-hetven év között kulminál. Hazánkban az adenokarcinóma aránya fokozatosan emelkedik, meghaladja a negyven százalékot. Azonban szükséges kiemelni, hogy szinte csak a dohányzóknál előforduló, tehát egyértelműen a dohányzással összefüggő karcinogenezis figyelhető meg a laphámsejtes és a kissejtes tüdőrákban, melyek összességében negyvenegy százalékban fordulnak elő hazánkban [1]. Jól ismert, hogy a tüdőrákos betegek zöme a betegség felfedezésekor vagy korábban dohányzott, 10–15%-uk tartozik a soha nem dohányzók csoportjába. A dohányzással összefüggő és az ettől független karcinogenezis folyamata különböző, mely a daganat molekuláris profiljában is megfigyelhető, s jellemzően különböző terápiás stratégiát kívánhat. Míg az eddig a klinikai gyakorlatban alkalmazott, „druggable” mutációkon alapuló hatékony célzott kezelési lehetőségek a betegek minoritását jelentő, nem dohányzással összefüggő karcinogenezis esetén mutattak főként hatékonyságot, jó hír, hogy az immunellenőrzőpont-gátló kezelések döntően a betegek zömét kitevő dohányosok tüdőrákja esetén eredményesek.

A TÜDŐRÁK KEZELÉSI ALAPELVEI

A tüdőrákban alkalmazott hagyományos daganatellenes kezelési módszerek, de még a célzott terápia során is direkt daganatellenes hatásmechanizmus érvényesül [2]. Az immunellenőrzőpont-gátló kezelés immunrendszerünk serkentésével fejti ki hatását, ezáltal a megváltozott funkciójú immunrendszer „végzi el a piszkos munkát”, vagyis elpusztítja a daganatsejteket. Érthető ezáltal, hogy az immunellenőrzőpont-gátló kezelések hatásának dinamikusa különbözik a hagyományos kezelési módszerekétől, a hatékonyság objektív igazolása sem egyértelmű még. A precíziós medicina alkalmazásával a tüdőrákos betegek kezeléséről klinikai jellemzői, a daganat patomorfológiai képe, biomarkerstátusza

alapján orvoscsoporthoz dönt. Az immunellenőrzőpont-gátló kezelés bizonyítottan monoterápiában is hatékony tüdőrák esetén is. Az igazi kihívás az immunterápia és egyéb terápiás lehetőségek kombinálása lesz. A legmegfelelőbb kezelési szekvenciák sem ismertek még. Szintén új kihívás a különböző terápiás modalitások kombinálása során kialakuló mellékhatások megfelelő monitorozása, illetőleg kezelése. A tüdőrák, elsősorban a dohányzók tüdőrákja erősen immunogén daganat, magas szomatikus mutációs rátával, mely az immunmodulációs kezelések hatékonyságát preiktálhatja [3].

IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓ KEZELÉS

CTLA-4-gátlók

A CTLA-4 (citotoxikus T-limfocita antigén) gátlása fokozza a T-limfociták aktivációját, proliferációját és a tumor körüli infiltrációját. Az ipilimumab és a tremelimumab hatékonyságának vizsgálata folyik mind a kissejtes tüdőrákban (SCLC), mind pedig NSCLC-ben citotoxikus kemoterápiával együtt adva, összevetve a standard kezeléssel. A malignus melanómában már bizonyítottan hatékony CTLA-4-gátlás kombinációja a PD-1-axis gátlószereivel tüdőrák esetén is klinikai vizsgálatok tárgyát képezi [4].

PD-1/PD-L1 gátlók

A PD-1-axis inhibitorai hatékonyságával kapcsolatban számos klinikai vizsgálat folyt és jelenleg is folyik tüdőrákos betegek széles indikációs körben. A nivolumab, a pembrolizumab PD-1-gátló antitestek, míg az atezolizumab, durvalumab és avelumab PD-L1-gátlók.

A nivolumab hatékonyságát vetették össze docetaxellel másodvonalban megelőzően platinabázisú kemoterápiával kezelt, előrehaladott stádiumú laphámrákban a CheckMate 017 klinikai vizsgálatban. A két vizsgálati csoportban a betegek klinikai paraméterei nem különböztek egymástól. Vizsgálták a tumorsejtek PD-L1-expressziója és a terápiás hatékonyság összefüggését. Elemezték a PD-L1-expressziót nem mutató, az 1% feletti, az 5% feletti és a 10% feletti expressziót mutató daganatokat a kezelés hatékonysága függvényében. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt. A nivolumabcsoporthoz a teljes túlélés szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a PD-L1-expressziótól függetlenül a docetaxelcsoporthoz viszonyítva. A nivolumabmal kezelték 42%-a élt egy év múlva, a docetaxelcsoportban csupán 24%-a. Másfél év múlva a teljes túlélési arány 28% volt a nivolumabmal kezeltéknél, míg a docetaxelcsoportban 13%. Újabb adatok szerint két év után a betegek 23%-a életben volt, összevetve a docetaxelcsoport 8%-ával. A progressziómentes túlélés tekintetében ez az arány 16% a nivolumabcsoporthoz, míg a docetaxellel kezeltéknél 3% [5]. A betegek életminősége szintén szignifikánsan jobb volt a vizsgálati szert kapóknál a docetaxellel összevetve a tüdőrák-specifikus kérdőívek eredményei alapján [6].

A CheckMate 057 vizsgálat felépítése hasonló volt a fent említett vizsgálatokhoz. Míg a 017-es vizsgálatba laphám-

sejtes tüdőrákos betegeket vontak be, addig a 057-esben a nem laphámsejtes tüdőrákban vizsgálták a nivolumab hatékonyságát a docetaxellel összevetve, dominálón szintén másodvonalonban [7]. A laphámsejtes tüdőrák esetén a betegek döntő többsége dohányos volt, míg a döntően adenokarcinómás betegek 20%-a sohasem dohányzott. A betegek 15%-a EGFR-mutáns daganattal rendelkezett. Szintén elemezték a PD-L1 protein expressziója és a terápiás hatékonyság közti összefüggést. A nivolumabkezelésben részesültek esetén az egyéves túlélési arány 51% volt, a docetaxelcsoportban megfigyelt 39%-hoz képest. Rendelkezünk már kétéves túlélési adatokkal is; a teljes túlélés a nivolumabcsoportban 29%, a docetaxelcsoportban 13%, míg a progressziómentes túlélés 12% versus 1% volt. Elemezvén a teljes túlélési adatokat és a betegjellemzőket, a sohasem dohányzók körében és az EGFR-mutáns betegek esetében a nivolumab és a docetaxel hatékonysága nem különbözött egymástól. A medián progressziómentes túlélés magasabbnak bizonyult a docetaxelcsoportban (4,2 hónap) összevetve a nivolumabbal (2,3 hónap). Az egyéves progressziómentes túlélés aránya esetén már fordított helyzet volt látható, a betegek kétszerese nem progrediált a nivolumabcsoportban, összevetve a docetaxellel kezelttel. A PD-L1-et nem vagy alacsonyán expresszálóknál nem volt különbség a hatékonyság tekintetében a két csoport között. A PD-L1-et magasan expresszáló (10% felett) csoportjában ugyanakkor a teljes túlélés több mint duplája volt a nivolumabbal kezeltknél, szemben a docetaxelterápiában részesültekkel. A követési idő előrehaladtával azonban a teljes túlélés otlója mindinkább nyílt a nivolumabot kapó betegek csoportja javára, függetlenül a PD-L1-expressziótól.

A szintén PD-1-gátló pembrolizumab hatékonyságát és toxicitási profilját vizsgálták előrehaladott stádiumú NSCLC-ben másod- és többedvonalonban docetaxelkezeléssel összevetve a KEYNOTE 010 vizsgálatban. A vizsgálat elsődleges végpontjai a teljes túlélés és a progressziómentes túlélés voltak. A KEYNOTE 010 vizsgálat abban különbözött a CheckMate 017 és a CheckMate 057 vizsgálatoktól, hogy csak PD-L1-pozitív betegeket vontak be, és együtt elemezték a laphámsejtes és a nem laphámsejtes NSCLC-s betegek terápiás eredményeit. Összevetették a 2 mg/ttkg és a 10 mg/ttkg dózisban adott szer hatékonyságát is háromhetente alkalmazva. Bár a 10 mg/ttkg esetén jobb volt a hatékonyság a 2 mg/ttkg-hoz képest, ez nem volt szignifikáns, így e vizsgálat az alacsonyabb dózisu terápiát javasolta. Előre tervezetten elemezték az 1–49%-os PD-L1-expressziót mutató, illetőleg az 50%, vagy magasabban expresszáló daganatos betegek esetén a pembrolizumab hatékonyságát. A pembrolizumab jó toxicitási profillal és jelentős tumorellenes aktivitással bírt (terápiás válaszarány: 15,4% a teljes betegpopuláció esetén, 30,4% a $\geq 50\%$ -os PD-L1-expressziót mutató csoportban). A vizsgálat elsődleges végpontját jelentő teljes túlélés az 50% vagy efölötti PD-L1-expresszió esetén a 2 mg/ttkg pembrolizumabot kapók csoportjában 14,9 hónap, a 10 mg/ttkg dózis esetén 17,3 hónap volt összevetve a docetaxelt kapók 8,5 vs. 8,2 hónapos túlélésével [8, 9].

A fenti vizsgálatok alapján mind a nivolumab (PD-L1-expressziós státustól függetlenül), mind pedig a pembrolizumab (PD-L1-pozitív betegek) az Európai Unióban is törzskönyvezést nyert a nem kissejtes tüdőrák esetén másod- és többedvonalonban.

Az NSCLC első vonalbeli kezelésében új terápiás standardról beszélhetünk a KEYNOTE 024-es vizsgálat eredményei alapján [10]. Ebbe a vizsgálatba előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdőrákos betegeket vontak be. A daganat 50% vagy afeletti PD-L1-pozitivitással kellett, hogy rendelkezzen. Kizáró kritérium volt az EGFR-mutáció megléte, az ALK-pozitivitás, az agyi áttét. A betegek egyik csoportja háromhetente fix dózisban 200 mg pembrolizumabot kapott, a másik csoport a „standard of care” citotoxikus kemoterápiát. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés, másodlagos végpontjai a teljes túlélés és a terápiás válasz voltak. Az újabb betegek bevonását az interim analízis eredményei alapján abbahagyták. A progressziómentes túlélés 10,3 hónapnak bizonyult a pembrolizumabot kapók esetén, míg 6 hónapnak a docetaxelkaron. A teljes túlélés alapján is egyértelmű és szignifikáns előny mutatkozott a kísérleti karon (HR 0,60). Azóta a pembrolizumab már az Európai Unióban is törzskönyvezést nyert a vizsgálat bevonási és kizárási kritériumait figyelembe vevő indikációban, első vonalban. A rendelkezésre álló adatok alapján NSCLC esetén az 50% vagy efölötti PD-L1-pozitivitás aránya 25–30%. Hozzá számolva az egyéb kizárási kritériumokat is (agyi áttétek, aktív autoimmun betegség, immunszuppresszív terápia) tíz előrehaladott stádiumú NSCLC-s betegből egy-kettő lesz alkalmas az első vonalbeli pembrolizumabterápiára. Szuperszelektált betegcsoport, figyelemre méltó terápiás eredmény. Véleményem szerint további vizsgálatok szükségesek az optimális betegszelekció tekintetében. A KEYNOTE 024 vizsgálat betegprofilját elemezve kiemelhetjük, hogy többségében férfiak, dohányosok vagy korábban dohányzók képezték a betegek többségét [11]. E betegprofil merőben különbözik a célzott kezelésre alkalmas EGFR-mutációval rendelkező, ALK- és ROS1-pozitív betegek jellemzőitől. Persze arra is választ várunk, hogy mi a helyzet a „druggable” mutáns, magas PD-L1-expressziót mutató betegekkkel, hogyan kezeljük őket?

Míg a KEYNOTE 024 vizsgálat egyértelműen bizonyította a fenti beválasztási paraméterek mellett az első vonalbeli pembrolizumabkezelés jobb hatékonyságát a standard ellátáshoz képest, kevéssé érthető a hasonló felépítésű CheckMate 026-os vizsgálat eredménye. Ebben a fázis III-as vizsgálatban első vonalban a nivolumab hatékonyságát (3 mg/ttkg, kéthetente) vetették össze a platinabázisú kemoterápiával. PD-L1-pozitív betegeket vontak a vizsgálatba, de az 5% vagy afeletti értékkel rendelkező betegek külön elemzésre kerültek előre tervezetten. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés, másodlagos végpontok a teljes túlélés, terápiás válasz, illetőleg a PD-L1-státusztól függő hatékonyság elemzése volt. A vizsgálat során a tervezett

végpontok nem teljesültek, feltehetőleg a nem megfelelő betegszelekciós kritériumok miatt [12].

Az OAK fázis hármas klinikai vizsgálat felépítése hasonló volt a CheckMate 017 és 057 vizsgálatokéhoz, s a PD-L1-gátló atezolizumab jobb hatékonyságát jelezte nem kis-sejtes tüdőrákban a korábbi standard docetaxelkezeléssel szemben [13]. Ebben a vizsgálatban mind a laphámsejtes, mind pedig a nem laphámsejtes NSCLC esetén szignifikáns teljes túlélési előny mutatkozott a vizsgálati csoportban a standard kezeléshez képest a PD-L1-expressziótól függetlenül. A PD-L1-expressziót itt tumorsejteken (TC) és az infiltráló immunsejteken (IC) mérték, mindkettőt figyelembevevő pontrendszert alkalmazva. A medián teljes túlélés 13,8 hónap volt az atezolizumabot kapók között, és 9,6 hónapnak bizonyult a docetaxellel kezelték esetén. Bár ebben a vizsgálatban is a terápiás hatékonyság és a biomarkerstátusz között összefüggés volt kimutatható, a legjobb hatékonyság a magas PD-L1-expresszió (TC vagy IC) esetén volt megfigyelhető, de szignifikáns teljes túlélési előny volt kimutatható az expressziót nem mutató daganatok esetén is a vizsgálati karban.

A BIRCH vizsgálatban első vonalban is elemezték az atezolizumab hatékonyságát kontrollkart nem alkalmazva. Azoknál a betegeknél, ahol a PD-L1-expresszió a pontrendszerben a legmagasabb volt (TC3 vagy IC3), 61,5% egy év után életben volt, s a medián teljes túlélés igen kedvezőnek, 26,9 hónapnak bizonyult [14].

Számos klinikai vizsgálat foglalkozik egy másik PD-L1-gátló antitest, a durvalumab hatékonyságával. A MYSTIC fázis III-as vizsgálatban a durvalumab plusz tremelimumab kombinációs kezelés, a durvalumab-monoterápia és a standard platinabázisú kemoterápia hatékonyságát elemzik első vonalban [15]. A NEPTUN trial a durvalumab plusz tremelimumab hatékonyságának összevetését végzi a standard első vonalbeli kezeléssel [16]. Emellett vizsgálatok folynak nivolumab, ipilimumab, citotoxikus kemoterápia kombinációkkal első vonalban, csakúgy, mint atezolizumabbal citotoxikus kemoterápiával, bevacizumabbal kombinálva.

Vannak már adatok az immunellenőrzőpont-gátlók és az epidermális növekedési faktor tirozinkináz-gátlók (EGFR-TKI) együttes alkalmazásával NSCLC-ben. Nivolumabot erlotinibbel, a durvalumabot osimertinibbel, illetőleg gefitinibbel kombinálták. A viszonylag magas kezeléssel összefüggő toxicitás miatt e terápiás megközelítés ellentmondásos, kísérleti fázisban értékelhető [17].

Az immunellenőrzőpont-gátlás helyét kutatják sugárterápiával kombinálva [18], adjuváns alkalmazásban, EGFR- és ALK-pozitivitás esetén, kombinációkban is.

Egy korai fázisú klinikai vizsgálatban 18 beteg esetén elemezték a neoadjuváns nivolumab hatékonyságát korai stádiumú NSCLC-ben. Hét esetben patológiai remisszió volt elérhető, egy betegnél komplett patológiai válással [19]. A biztató eredmények alapján további vizsgálatok tervezettek.

A fázis I-es CA209-003 klinikai vizsgálatban erősen előkezelt, előrehaladott stádiumú NSCLC-s betegeket vontak be. A betegek nivolumab-monoterápiában részesültek. Megelőzőleg 1–5 vonalbeli kemoterápiában részesültek. Ennek a vizsgálatnak már 5 éves túlélési adataival is rendelkezünk. 129 beteg került be a vizsgálatba, a remisszióban lévő betegeknél is két év után abbahagyták a nivolumab adását. Öt év után még e betegek 16%-a életben volt. Ez az első adat NSCLC esetén az immunterápia (jelesül a nivolumabkezelés) hosszú távú hatékonyságáról [20]. Jó lenne tudni, hogy melyek azok a betegek, akik hosszú túléléssel válaszolnak az immunellenőrzőpont-gátló kezelésre.

ANTITEST-GYÓGYSZER KONJUGÁTUMOK

Az antitest-gyógyszer konjugátum kezelés (ADC) hatékonyságát tüdőrákban is vizsgálják. E terápia esetén szerepet játszik a hagyományos citotoxikus kemoterápia és a célzott kezelés mellett az immunterápia. A daganatsejtek felületén lévő specifikus antigén, egy stabil összekötő vegyület (linker), és egy hatékony citotoxikus molekula játsszák a főszerepet. E hatásmechanizmus segítségével a citotoxikus kemoterápiás szer magas koncentrációban, szelektíven jut el a daganatsejt felszínére, elpusztítva azt. A rovalpituzumab tesirine egy delta-like 3 (DLL3) gént expresszáló DLL3-ellenes ADC. A DLL3 a neuroendokrin tumorokban, illetve a kissejtes tüdőrákban expresszálódik, új, eddig egyetlen biomarkerként a kissejtes tüdőrákban. Fázis II-es vizsgálatok sikere alapján fázis III-as klinikai vizsgálatokban elemzik az ADC-terápia hatékonyságát [21].

BETEGPROFIL

Végezetül a jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok, vizsgálati eredmények, illetőleg a törzskönyvi indikáció alapján összefoglalom az immunellenőrzőpont-gátló kezelésre alkalmas betegek jellemzőit, melyek csak részben fedik a hazai finanszírozási feltételeket.

Általában nem javasolt az immunellenőrzőpont-gátlók adása:

- Ismert, aktív autoimmun betegségben
- Immunszuppresszív kezelésben részesülőknél
- Igazolt, panaszt okozó agyi áttét esetén
- Súlyos COPD, légzési elégtelenségben
- Oxigénterápia szükségessége esetén
- Előrehaladott stádiumú tüdőfibrózisban
- EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív adenokarcinóma esetén
- 75 éves életkor felett (még nem rendelkezünk a hatékonyságról elég tapasztalattal)

Előrehaladott stádiumú laphámsejtes tüdőrákban javasolt:

- 50%, vagy ezt az értéket meghaladó PD-L1-expresszió esetén első vonalban pembrolizumab alkalmazható.
- Ismeretlen PD-L1-státusz vagy PD-L1-negativitás esetén másod- és többedvonásban nivolumab a terápiás opció, míg PD-L1-pozitív betegek esetén mind nivolumab, mind pembrolizumab alkalmazható.

Előrehaladott stádiumú tüdő-adenokarcinómában javasolt:

- KRAS-mutáns vagy tripla-negatív esetben, amennyiben 50% vagy ezt az értéket meghaladó PD-L1-expresszió igazolódik, első vonalban pembrolizumab alkalmazható.
- KRAS-mutáns vagy tripla-negatív adenokarcinómában ismeretlen PD-L1-státusz, vagy PD-L1-negativitás esetén másod- és többedvonalban a nivolumab a terápiás opció, míg PD-L1-pozitív betegek esetén mind nivolumab, mind pembrolizumab alkalmazható.

ÖSSZEGRZÉS

Az immunellenőrzőpont-gátló terápia az elmúlt két év során a tüdőrák gyógyszeres kezelésének fontos részévé vált. Az eddig lezárult klinikai vizsgálatok eredményeinek a klinikai

gyakorlatban való megerősítése széles körben folyik [22]. Jelenleg a hazai finanszírozási feltételek mellett az NSCLC-s betegek széles köre juthat hozzá az immunellenőrzőpont-gátló kezeléshez másod- és többedvonalban egyedi méltányosság keretein belül. Nem egyértelmű azonban például, hogy a hosszan remisszióban lévő betegeknél meddig folytassuk az immunterápiát? Hogyan ellenőrizzük az immunellenőrzőpont-gátlók terápiás hasznát? Nem ismert a PD-1-axis gátlószereinek maximális tolerálható dózisa sem. Pontosan nem tudjuk az alkalmazott dózisok és a terápiás hatékonyság összefüggéseit. Szélesedik a konzultatív döntéshozók száma, fontos szerep juthat az immunológusnak, endokrinológusnak is a pulmonológus, klinikai onkológus, patológus, mellkassebész, képkalkító diagnosztika és egyéb szakterületek képviselői mellett.

IRODALOM

- Ostoros Gy. Tüdőrák. Korányi Bulletin 1:2017, in press
- Ostoros Gy. A nem kissejtes tüdőrák új kezelési lehetőségei. Orvostovábbképző Szemle, különszám, 7–11, 2015
- Alexandrov JB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415–421, 2013
- Herzberg B, Campo J, Gainor JF. Immun checkpoint inhibitors in non small cell lung cancer. *Oncologist* 22:81–88, 2017
- Reckamp K, Spiegel DR, Rizvi N, et al. Phase 3, global, randomized trial (CheckMate 017) of nivolumab vs docetaxel in advanced squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S174, 2015
- Gralla RJ, Coon CH, Taylor T, et al. Evaluation of disease-related symptoms in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel. *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S233, 2015
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:1627–1639, 2015
- Flotten O, Garon E, Arkenan HE, et al. Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W for previously treated, PD-L1-positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S270, 2015
- Moldvay J, Ostoros Gy. Támadás helyett önvédelem – immunterápia tüdőrákban. *Magy Onkol* 60:28–33, 2016
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 375:1823–1833, 2016
- Johnson BE. Divide and conquer to treat lung cancer. *N Engl J Med* 375:1892–1893, 2016
- Socinski M, Creelan B, Horn L, et al. CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage iv/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)-positive NSCLC. *Ann Oncol* 27(suppl_6):LBA7, 2016
- Rittmeier A, Barlesi F, Watercamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 389:255–265, 2017
- Garassimo MC, Rizvi N, Besse B, et al. Atezolizumab as 1L therapy for advanced NSCLC in PD-L1-selected patients: updated ORR, PFS and OS data from the BIRCH study. *J Thorac Oncol* 12(S1):S130, 2017
- Peters S, Antonia S, Goldberg SB, et al. MYSTIC: a global, phase 3 study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab combination therapy or durvalumab monotherapy versus platinum-based chemotherapy (CT) in the first-line treatment of patients (pts) with advanced stage IV NSCLC. *J Thorac Oncol* 11(Suppl 4S):S139–S140, 2016
- Mok T, Schmid P, Arén O, et al. NEPTUNE: A global phase 3 study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab combination therapy versus standard of care (SoC) platinum based chemotherapy in the first line treatment of patients (pts) with advanced or metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol* 11(Suppl 4S):S140, 2016
- Ahn MJ, Sun JM, Lee SH, et al. EGFR TKI combination with chemotherapy in non small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf* 16:465–469, 2017
- Levy A, Massard C, Soria JC, et al. Concurrent irradiation with the anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint blocker durvalumab: Single centre subset analysis from a phase 1/2 trial. *Eur J Cancer* 68:156–162, 2016
- Forde PM, Smith KN, Chaft JE, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 nivolumab in early stage resectable NSCLC. *Ann Oncol* 27:1–36, 2016
- Brahmer JR, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer: clinical characteristics of long-term survivors. *AACR Annual Meeting, Abstr CT077*, 2017
- Pietanza MC, Spigel D, Bauer TM, et al. Safety, activity, and response durability assessment of single agent rovalpituzumab tesirine, a delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody drug conjugate (ADC), in small cell lung cancer (SCLC). *Eur J Cancer* 51(Suppl 3):S712, 2015
- Yang L, Wang L, Zhang Y, et al. Immunotherapy for lung cancer: advances and prospects. *Am J Clin Exp Immun* 5:1–20, 2016