

A tüdőrák immunterápiája

OSTOROS GYULA

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Ostoros Gyula, 2092 Budakeszi Rákóczi u. 13.
Tel.: +36 70 310 2318, e-mail: drostorosgyula@gmail.com

Közlésre érkezett:

2020. július 4.

Elfogadva:

2020. augusztus 5.

A tüdőrák immunterápiája új, hatékony lehetőség, a komplex kezelési stratégia részeként. A nem kissejtes tüdőrák nem laphámsejtes csoportjában előrehaladott stádiumban, amennyiben a célzott kezelésre alkalmas driver mutációkat kizárjuk, minden esetben szóba jöhet az immunellenőrzőpont-gátló terápia első vonalban vagy monoterápiaként, vagy platinabázisú kemoterápiával kombinálva, PD-L1-expressziótól függően. Laphámsejtes tüdődaganatok esetén is standard kezelésnek számít, ebben az esetben is a PD-L1-expresszió ismerete alapján dönthetünk a mono- vagy kombinációs kezeléssel. Amennyiben a betegek első vonalban nem részesültek immunellenőrzőpont-gátló kezelésben, ez lehet másod-, illetőleg többvonalbeli opció. Célzott kezelésre alkalmas betegek esetén a célzott kezelések kimerülése után négyes kombinációban immun-, angiogenezisgátló és platinabázisú kemoterápia ígér hatékonyságot. Kérdés a PD-1-axis és a CTLA-4-gátló kombináció szerepe és helye kemoterápiával vagy anélkül az első vonalbeli kezelésben. Lokálisan kiterjedt, nem reszekábilis nem kissejtes tüdőrák esetén a radio-kemoterápia utáni PD-L1-gátló konszolidációs terápia a standard PD-L1-pozitív esetben. Számos fázis III-as vizsgálat foglalkozik az immunterápia hatékonyságával neoadjuváns és adjuváns modalitásokban is. A kissejtes tüdőrák előrehaladott stádiumában új kezelési standard a PD-L1-gátló kezelés platina, etopozid kombinációban, azonban még a hatékonyságot jelző biomarkerrel nem rendelkezünk. *Magy Onkol 64:217–223, 2020*

Kulcsszavak: immunellenőrzőpont-gátló kezelés, nem kissejtes tüdőrák, kissejtes tüdőrák

Immune checkpoint inhibitor therapy in lung cancer is a new effective treatment as part of a complex treatment strategy. In the advanced stage of non-small cell non-squamous lung cancer, without actionable mutation, the immune monotherapy or combination treatment with platinum based chemotherapy is a new standard of care depending on PD-L1 status. In case of advanced squamous cell lung cancer the situation is similar. The exact role of combination PD-1 axis and CTLA-4 inhibitor treatment with or without chemotherapy is not exactly defined. Immune checkpoint inhibitor therapy can be used in second or more line treatment as well. After exhaustion of targeted treatment the efficacy of the combination of immunotherapy with angiogenesis inhibitor and platinum based chemotherapy is promising. In locally advanced non-small cell lung cancer after radiochemotherapy the consolidation PD-L1 inhibitor treatment is a new standard of care in case of PD-L1 positivity. There are Phase III trials in neoadjuvant and adjuvant setting as well. In extensive stage small cell lung cancer the platinum-etoposide treatment with PD-L1 inhibitor is a new standard, but we do not have any effective biomarkers yet.

Ostoros G. Immunotherapy of lung cancer. Magy Onkol 64: 217–223, 2020

Keywords: immune checkpoint inhibitors, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer

BEVEZETÉS

A Korányi Bulletin adatai alapján 2019-ben a tüdőrákos betegek 44 százaléka került felfedezésre IV-es stádiumban, míg a hármastádiumban felfedezett betegek aránya 23 százalékának bizonyult. A betegek csaknem fele adenokarcinómában, egynegyede laphámsejtes tüdőrákban szenvedett, s a kissejtes tüdőrákosok aránya 14 százalék volt. Ennek alapján a betegek kétharmada előrehaladott vagy lokálisan kiterjedt stádiumban került felfedezésre. Ez azért is fontos, mivel ezekben a stádiumokban az immunellenőrzőpont-gátló kezeléseknek kulcsszerepe lehet. Fontos, hogy a nem laphámsejtes túlsúlyú nem kissejtes tüdőrák esetén, amely döntően az adenokarcinómának felel meg, a terápiás döntés előtt ki kell zárni azokat a genetikai eltéréseket, melyekhez hatékony célzott terápia rendelhető. A törzskönyvi előíratokban az EGFR-mutáció és az ALK-transzlokáció kizárása szerepel, de törekedni kell a ROS1-transzlokáció és a BRAF V600E mutáció kizárására is. Magyarországon a finanszírozási protokollban megengedett, hogy a KRAS-mutáció esetén már nem szükséges további aktiváló mutáció irányába kutakodni, mivel a genetikai eltérések egymás jelenlétét csaknem teljes valószínűséggel kizárják. Vannak újabb befogadott, célpontalapú kezelések (NTRK, MET exon 14, RET), ezek kimutatása szintén hasznos lehet, de ehhez még nem rendelkezünk támogatott alapú indikációval. Biztató eredményeket mutatnak a klinikai vizsgálatok HER2-mutáns és MET-amplifikált, illetve RET-mutáns tüdőrák esetén megfelelő célzott terápiás szerekkel (1, 2). Logikus, hogy törekedni kell a legszélesebb körű molekuláris genetikai panel meghatározására, melyhez valóban hatékony célzott kezelés rendelhető, mivel jelen tudásunk szerint ezek a betegek jobban járnak, ha kezelésüket nem citotoxikus kemoterápiával, illetve nem immunterápiával kezdjük el. Általános elvként fogható fel, hogy a célzott terápiás lehetőségek kimerülésével dönthetünk az egyéb terápiás lehetőségekről, így az immunterápia bevetéséről (3).

A laphámsejtes tüdőrák esetén sajnos még egyetlen olyan génhibát sem ismerünk, mely alapján célzott terápia tervezhető lenne. Kérdés, hogy a soha nem dohányzó laphámsejtes tüdőrákos betegek esetén feltétlenül szükséges-e, illetve törekedjünk-e a molekuláris genetikai vizsgálatokra? Az immunellenőrzőpont-gátló terápia tervezéséhez ez nem szükséges. Megjegyzendő azonban, hogy a soha nem dohányzóknál a laphámsejtes tüdőrák előfordulása igen ritka. A kissejtes tüdőrák esetén az immunterápia tervezéséhez nem szükséges biomarker-meghatározás. A nem kissejtes tüdőrák esetén a PD-L1-expresszió megoszlása (TPS: tumor proportion score, PD-L1-et kifejező tumorsejtek aránya) körülbelül azonos az 50 százalék feletti érték, az 1–49 százalék közötti érték, illetve a negatívak (nem expresszáló) vonatkozásában. A kissejtes tüdőrák esetén a PD-L1 TPS néhány százalékra tehető (4). A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) esetén törekedni kell a PD-L1-meghatározásra. Ez jelenleg csak szövettani mintából, illetve sejtblokkból lehetséges. A tumormutációs arány (TMB) helyét a kezelési stratégiában kutatják, de jelenleg a klinikai gyakorlat terápiás döntéshozatalában

sem a nem kissejtes, sem pedig a kissejtes tüdőrák (SCLC) esetén nem játszik szerepet. Érdemes viszont megjegyezni, hogy az FDA 2020. június 16-i döntésében, immáron második tumoragnosztikus indikációként, befogadta a pembrolizumab másod-, illetve többedvonalbeli terápiáját magas (10 mut/Mb felett) TMB esetén, amennyiben annak meghatározását FoundationOne teszttel végzik. Ez bármely szolid tumor előrehaladott, vagy metasztatizáló stádiumában, felnőtt- és gyermekpopulációra egyaránt vonatkozik, amennyiben más alternatív kezelési lehetőség már nem áll rendelkezésre.

NEM KISSEJTES TÜDŐRÁK

Monoterápia, első vonal

A KEYNOTE-024-es vizsgálat alapján törzskönyvezték a pembrolizumab (PD-1-gátló) monoterápiát négyes stádiumú nem kissejtes tüdőrákos betegek esetén (5), 50 százalék vagy afeletti PD-L1 TPS-sel. Csak a nem onkogénaddiktív tumorokat vonták be, ki kellett zárni legalább az EGFR-mutációt, illetve az ALK-transzlokációt. A betegek egyik csoportja háromhetente fix dózisban 200 mg pembrolizumabot kapott, a másik csoport a „standard of care” platinabázisú citotoxikus kemoterápiát. Mind a medián progressziómentes túlélés (PFS), mind pedig a medián teljes túlélés (OS) szignifikánsan magasabb volt az immunterápiás karon (PFS: 10,3 vs. 6,0 hó, OS: 30 vs. 14,2 hó). Bár a betegek jelentős részénél a „crossover” megengedett volt, a PFS2 analízise azt mutatta, hogy egyértelműen azok a betegek jártak jobban, akik első vonalban kapták az immunterápiát. A KEYNOTE-042 vizsgálatba PD-L1-pozitív, előrehaladott stádiumú NSCLC-s betegeket vontak be, egyébként a vizsgálat felépítése hasonló volt a KEYNOTE-024-es vizsgálatéhoz. A betegeket prospektíven stratifikálták a PD-L1 TPS alapján (50, 20 és 1 százalék felett). A medián OS szignifikánsan hosszabb volt a pembrolizumabcsoporthoz (16,7 vs. 12,1 hó). Azonban a PD-L1 TPS 1–49 százalékos csoportban nem igazolódott az immunterápia szuperioritása (13,4 vs. 12,1 hó). Egy multicentrikus retrospektív analízis arra mutat rá, hogy az 50 százalékos PD-L1 TPS felett a PD-L1-pozitivitás minél magasabb aránya összefügg a pembrolizumab-monoterápia jobb hatékonyságával (6). Ezeket a meghatározásokat DAKO 22C3 antitesttel kell végezni Dako automata előhívóval.

Érdekes módon a CheckMate 026-os vizsgálat (7), mely a nivolumab- (PD-1-gátló) monoterápia hatékonyságát elemezte öt százalék feletti PD-L1 TPS-t mutató NSCLC esetén a kemoterápiával összevetve, negatívnak bizonyult, melynek okai szerteágazóak.

Az IMpower110 vizsgálat (8) az atezolizumab- (anti-PD-L1) monoterápia hatékonyságát elemezte összevetve a platinabázisú kemoterápiával. Magas tumorsejt, ill. infiltráló immunsejt PD-L1-expresszió esetén (TC3 és/vagy IC3) az atezolizumabcsoporthoz a medián OS 20,2 hónapnak, a kemoterápiás csoportban 13,1 hónapnak bizonyult, igazolva az atezolizumabkezelés értékét első vonalas monoterápiában. A meghatározást itt a Roche SP142 antitesttel kell végezni Ventana automatán.

Immunterápia és a platinabázisú kemoterápia kombinációja első vonalban

A KEYNOTE-189-es vizsgálat (9) végleges adatait közölték az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság legutóbbi konferenciáján (ASCO virtuális meeting). Ebben a vizsgálatban a pembrolizumab/pemetrexed/platina, vs. pemetrexed/platina/placebo kezelések hatékonyságát hasonlították össze nem onkogénaddiktív, metasztatikus stádiumú nem laphámsejtes nem kissejtes tüdőrák esetén. Négy ciklus kombinációs kezelés után a vizsgálati csoportban, amennyiben nem igazolódott progresszió, pembrolizumab/pemetrexed folyamatos fenntartó kezelést kaptak a betegek, a másik csoportban pedig pemetrexed/placebo kezelést progresszióig vagy nem tolerálható toxicitás kialakulásáig, tervezetten maximum 35 ciklusban. Az elsődleges végpontként szereplő teljes túlélés megduplázódott a vizsgálati karban a standard karhoz képest (22 hó vs. 10,6 hó), függetlenül a PD-L1-expresszió mértékétől. Minden nézett paraméter vonatkozásában (OS, PFS, PFS2, ORR) jobbnak bizonyultak az értékek a vizsgálati karban, mely megerősíti e kombinációs kezelés korábban is észlelt hatékonyságát. Összevetve a KEYNOTE-024 vizsgálat eredményeit a KEYNOTE-189 eredményeivel a PD-L1-et magasán expresszáló csoportban (50 százalék vagy azt meghaladó TPS), a mindennapi gyakorlatban is felvetődik a kérdés, hogy a pembrolizumab-monoterápiát vagy az immunterápia és a kemoterápia kombinációját alkalmazzuk-e? Erre manapság még egyértelmű választ nehéz adni. A döntés az orvos és a beteg konzultációján és az onkoteam véleményén alapulhat, figyelembe véve a beteg általános állapotát, társbetegségeit, a primer daganat méretét, az áttétek számát, lokalizációját és a daganat növekedési tendenciáját.

Az IMpower132 vizsgálat (10) felépítése hasonló volt a KEYNOTE-189 vizsgálatéhoz, azzal a különbséggel, hogy az immunterápiás karban atezolizumab szerepelt. A PFS-érték magasabb volt az atezolizumabot tartalmazó csoportban, mint a kemoterápiás csoportban (7,6 vs. 5,2 hó), hasonló előnyt azonban a mOS-értékek nem mutattak, 18,1 vs. 13,6 hó – nem érte el a szignifikanciaküszöböt.

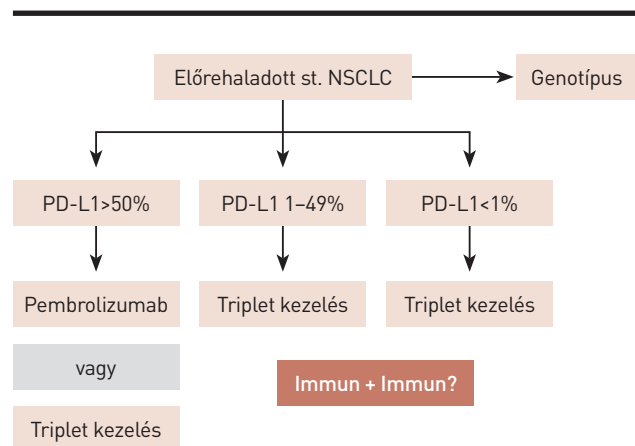
A KEYNOTE-407-es vizsgálatba (11) négyes stádiumú laphámsejtes NSCLC-s betegeket vontak be. A pembrolizumab/karboplatin/paklitaxel(nab-paklitaxel) hármas kombinációs kezelés hatékonyságát vetették össze a standardnak számító karboplatin/paklitaxel(nab-paklitaxel) terápiával laphámsejtes karcinómában. A háromhetente négy alkalommal alkalmazott platinabázisú kemoterápia után, amennyiben progresszió vagy nem tolerálható toxicitás nem volt észlelhető, a betegek vagy fenntartó pembrolizumabkezelést, vagy placebót kaptak háromhetes időintervallumban progresszióig, vagy maximum 31 ciklus alkalmazásáig. Az elsődleges végpontok a PFS és az OS voltak. Mind a PFS (6,4 vs. 4,8 hó), mind pedig az OS (15,9 vs. 11,3 hó) szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a hármas kombinációjú, immunterápiát is tartalmazó karban. E vizsgálat sikeressége alapján a PD-L1-expresszió mértékétől

függetlenül a pembrolizumab-karboplatin-paklitaxel kezelés terápiás standard laphámsejtes NSCLC esetén.

Az IMpower131-es vizsgálat (12) felépítése hasonló volt a megelőzőleg említett vizsgálatéhoz, azzal a különbséggel, hogy a betegek az experimentális karban nem pembrolizumabot, hanem atezolizumabot kaptak, majd négy ciklus után fenntartó atezolizumabkezelést vagy placebót. A PFS tekintetében szignifikáns előny mutatkozott az immunterápiás csoport javára (6,3 vs. 5,6 hó), azonban a medián OS tekintetében nem mutatkozott lényeges különbség a két csoport között (14,2 vs. 13,5 hó), kivéve a magasán PD-L1-expresszáló (TC3 és/vagy IC3) tumorok esetén.

Immun+immun (IO+IO) kombináció első vonalban

Szintén a 2020-as virtuális ASCO-meetingen kerültek bemutatásra a CheckMate 227 vizsgálat első csoportjának (Part 1) hároméves adatai (13). E vizsgálat az immunkombináció (IO+IO, nivolumab+ipilimumab) hatékonyságát elemezte első vonalban PD-L1-pozitív és -negatív betegeknél, összevetve a citotoxikus kemoterápiával, a nivolumab-monoterápiával, illetőleg a PD-L1-negatív betegek esetén a nivolumab+kemoterápiás karral. A 3 éves követési periódusban mutatott eredmények alapján az IPI+NIVO első vonalbeli kezelés a PD-L1-pozitív (TPS≥1%) betegeknél a medián OS tekintetében szignifikáns előnyt mutat az IO+IO csoportban a kemoterápiához képest (17,1 vs. 14,9 hónap). Érdekes, hogy a PD-L1-negatív (TPS egy százalék alatti) betegeknél e két csoportot összevetve a túlélési előny még markánsabbnak bizonyult az IO+IO csoportban (17,2 vs. 12,2 hónap). A terápiás válasz és a terápiás válasz időtartama vonatkozásában is mind a PD-L1-pozitív, mind pedig a -negatív csoportokban az immunkombináció egyértelműen hatékonyabb volt a kemoterápiánál. E vizsgálat eredményei alapján kijelenthető, hogy az immun+immun kombináció új, az első vonalbeli kemoterápiát kiváltó kezelési lehetőség, a klinikai gyakorlatba való beillesztése a közeljövő feladata (1. ábra).



1. ÁBRA. A nem onkogénaddiktív, előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdőrák kezelési algoritmus (ESMO-irányelv alapján)

1. TÁBLÁZAT. Első vonalbeli immunterápia (nem kissejtes tüdőrák, előrehaladott stádium)

Felépítés	Patológia	Gyógyszer	Vizsgálat	Evidenciaszint	Finanszírozás
Monoterápia	NSCLC	pembro	KEYNOTE-024	I/A	tételes
Mono-immunter. +kemoter.	nem laphám	pembro/carbo/pem. atezo/carbo/nabpacli	KEYNOTE-189 IMpower130	I/A I/B	EMK, PD-L1 50% felett tételes nem finanszírozott
	laphám	pembro/carbo/pacli	KEYNOTE-407	I/A	EMK, PD-L1 50% felett tételes
Mono-immunter. + kemoter.+angio- genezisgátló	nem laphám	atezo/bev/carbo/pacli	IMpower150	I/A	nem finanszírozott*
Kettős immunter.	NSCLC	nivo/ipi	CheckMate 227	I/A	nem finanszírozott

atezo: atezolizumab, bev: bevacizumab, carbo: karboplatin, EMK: egyedi méltányossági kérelem alapján, ipi: ipilimumab, nabpacli: nab-paklitaxel, nivo: nivolumab, NSCLC: nem kissejtes tüdőrák, pacli: paklitaxel, pembro: pembrolizumab, pem: pemetrexed. *Célzott terápiák kimerülése után EMK (ESMO-guideline alapján)

A fázis II-es CITYSCAPE vizsgálatba [14] nem onkogénadiktív, előrehaladott stádiumú, PD-L1-pozitív (TPS \geq 1%, DAKO 22C3 antitesttel) betegeket vontak be. A vizsgálati karban első vonalban atezolizumab és tiragolumab kombinációs kezelést, a kontrollkarban atezolizumabkezelést kaptak a betegek progresszióig, vagy a klinikai hatékonyság elvesztéséig. A vizsgálat elsődleges végpontjai a terápiás válasz (ORR) és a PFS voltak. A tiragolumab egy anti-TIGIT antitest, a TIGIT pedig egy T-sejt-immunreceptor. Alapvizsgálatok a TIGIT- és a PD-L1-ellenes antitestek szinergikus hatását igazolták. Az ORR 31 százaléknak bizonyult a tiragolumab+atezolizumab karon, míg 16 százaléknak az atezolizumabkaron. Az 50 százaléknál vagy afeletti PD-L1-szint esetén az ORR 66 százalék vs. 24 százalék volt. 1–49 százalékos PD-L1-expresszió esetén az ORR nem különbözött a két csoportban. Hasonló tendencia mutatkozott a PFS vonatkozásában. Az alacsonyan expresszálóknál alig volt különbség, míg az 50 százaléknál felettiénél a kontrollkaron 4,11 hónap, az aktív karon nem érte még el a medián PFS-értéket. A fentiek alapján hamarosan indul hazánkban is a SKYSCRAPER-01 fázis III-as vizsgálat TPS 50 százalék feletti betegeknél, elemezve a tiragolumab/atezolizumab kombináció hatékonyságát összevetve az atezolizumab-monoterápiával első vonalban, előrehaladott stádiumú NSCLC esetén.

IO+IO kezelés citotoxikus kemoterápiával

Izgalmas koncepció a CheckMate 9LA [15] vizsgálat nem onkogénadiktív, előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdőrákban, mely szintén a legutóbbi ASCO-n került bemutatásra. A NIVO+IPI+két ciklus platinaalapú citotoxikus kemoterápia, majd a progresszióig adott immunkombinációs terápia hatékonyságát vetették össze a platinabázisú citotoxikus kemoterápiával. Az elsődleges végpont az OS volt. A koncepció lényege, hogy a két indukciós kemoterápia beépítésével a korai hatékonyságot, az anti-CTLA-4 terápiával a késői, elhúzódó hatékonyságot erősítsék. A vizsgálat viszonylag korai analízise az elsődleges végpont alapján szignifikáns túlélési előnyt mutatott a vizsgálati karban a kemoterápiához képest (15,6 vs. 10,9 hó, HR 0,66), függetlenül a PD-L1-exp-

ressziótól. Ennek megfelelően a NIVO+IPI+két ciklus indukciós kemoterápia, majd fenntartó immunkombináció új első vonalbeli standard lehet a nem kissejtes tüdőrák kezelésében. A vizsgálat alapján e kombinációt az FDA törzskönyvezte.

Immunoterápia angiogenezisgátló kezeléssel és platinabázisú kemoterápiával

Az IMpower150-es vizsgálatban [16] három karban vetették össze az atezolizumab/karboplatin/paklitaxel, majd fenntartó atezolizumab (A kar) vs. atezolizumab/karboplatin/paklitaxel/bevacizumab, majd fenntartó atezolizumab/bevacizumab (B kar) vs. standard karboplatin/paklitaxel/bevacizumab, majd fenntartó bevacizumab (C kar) terápiák hatékonyságát. A négyes kombináció (B kar) esetén mind a PFS, mind az OS szignifikáns előnyt mutatott a standard kezeléssel (C kar) összevetve (PFS: 8,3 vs. 6,8 hó, OS: 19,2 vs. 14,7 hó). Így a bevacizumab bevonása az immunellenőrzőpont-gátló kezelésbe kemoterápiával kombinálva első vonalas terápiás opció. A bevont betegek daganatainak 13%-ban EGFR-mutációja vagy ALK-transzlokációja volt. A négyes kombináció hatékonysága megmutatkozott EGFR-mutáns és ALK-transzlokáns betegeknél is, amennyiben a betegek megelőzőleg már kaptak célzott kezelést és progresszió mutatkozott, illetőleg a célzott kezelési lehetőségek kimerültek. EGFR-mutáns betegeknél az atezolizumabmal kiegészített karboplatin/paklitaxel/bevacizumab karon a túlélés 19,6 hónap követési idő után még nem érte el a mediánértéket (medián OS: NE vs. 18,7 hó, HR 0,62). Ennek megfelelően a klinikai gyakorlatban is hatékony lehetőség a célzott kezelések kimerülése utáni atezolizumab/karboplatin/paklitaxel/bevacizumab kezelés a PD-L1-expressziótól függetlenül.

Az első vonalas immunterápiákat és a hazai finanszírozási lehetőségeket az 1. táblázat foglalja össze.

Immunterápia második vonalban

Jogosan vetődik fel a kérdés, hogy amennyiben a nem onkogénadiktív, előrehaladott stádiumú NSCLC esetén a PD-L1-expresszió függvényében vagy mono-immunterápia,

vagy kombinációban adott immunellenőrzőpont-gátló kezelés a standard, érdemes-e még az immunterápiáról másod-, illetőleg többedvonalban beszélni? A kérdésre adott válasz részben finanszírozási kérdés, de vannak szakmai aspektusai is. A nem laphámsejtes NSCLC esetén a pembrolizumab/pemetrexed/karboplatin kezelés tételes finanszírozásban csupán a magas PD-L1-expresszió esetén elérhető. Egyedi méltányosság (EMK) keretein belül is megkaphatja a beteg, mely a tervek szerint a közeljövőben gyorsított eljárásban nyer elbírálást. Laphámsejtes NSCLC esetén az első vonalas pembrolizumab/paklitaxel/karboplatin kezelés szintén EMK keretén belül gyorsított eljárásban kerül elbírálásra, ötven százalék feletti PD-L1 TPS esetén tételes finanszírozásban adható. A klinikai gyakorlatban előfordul, hogy a biomarker-meghatározás lehetőségei kimerülnek, s a biomarker-státusz ismeretének hiánya is befolyásolhatja az első vonalas immunterápia alkalmazását. Ennek alapján tehát látható, hogy a hazai gyakorlatban bőven van még helye a másod-, ill. többedvonalas immun-monoterápiának előrehaladott stádiumú NSCLC esetén.

Mind a nivolumabbal, mind az atezolizumabbal, mind pedig a pembrolizumabbal kapcsolatos második vonalas immunterápiás vizsgálatok (2. táblázat) eredményei már korábbról ismertek. Ezeket ezért csak röviden foglalom össze.

Immáron 5 éve mutatták be a CheckMate 017 és 057 vizsgálatok első eredményeit. Előrehaladott (IIIB, IV) stádiumú laphámsejtes, illetőleg nem laphámsejtes NSCLC esetén vetették össze a nivolumab és a docetaxel hatékonyságát második vonalban első vonalbeli platinabázisú kemoterápia után. Mindkét vizsgálatban a PD-L1-expressziótól függetlenül szignifikáns túlélési előny mutatkozott a nivolumabcsoporthoz képest. Az ötéves túlélési adatok a nem laphámsejtes csoportban 14 százaléknak, laphámsejtes tüdőrák esetén 12,3 százaléknak bizonyultak [17, 18].

A pembrolizumab hatékonyságát és toxicitási profilját vizsgálták előrehaladott stádiumú NSCLC-ben másod- és többedvonalban docetaxelkezeléssel összevetve a KEYNO-

TE-010 vizsgálatban [19]. Ebbe a vizsgálatba csak PD-L1-pozitív (TPS \geq 1%) betegeket vontak be. A vizsgálat elsődleges végpontjai teljesültek, s a pembrolizumabbal kezelték szignifikánsan tovább éltek a docetaxelcsoporthoz képest.

Az OAK fázis hármas vizsgálat [20] felépítése szintén hasonló volt a korábban említett klinikai vizsgálatokhoz, az atezolizumab jobb hatékonyságát jelezte nem kisjeles tüdőrákban a korábbi standard docetaxelkezeléssel szemben mind laphám-, mind nem laphámsejtes túlsúlyú NSCLC esetén PD-L1-expressziótól függetlenül.

Mindhárom vizsgálatban az OS tekintetében a HR értéke 0,59 és 0,73 között mozgott, egyértelműen az immunterápia előnyét mutatva, és az eddig szinte elképzelhetetlen hosszú távú túlélési adatok is biztatóak. Felvetődik a kérdés, hogy melyik immunellenőrzőpont-gátló kezelést válasszam másodvonalbeli kezelésnek? Nem valószínű, hogy ez irányú kutakodás céljából „head to head” összehasonlító vizsgálatokat végeznének. Széles körű metaanalízisek próbálnak válaszolni e kérdésre. A PD-1- és a PD-L1-gátlók között hatásmechanizmus tekintetében különbség van, hiszen a PD-1-gátlók blokkolják a PD-1 receptor kötődését mind a PD-L1, mind a PD-L2 ligandumhoz, míg a PD-L1-gátlók csak a PD-L1 ligandumhoz kötődnek. Leírnak különbségeket a PD-1-gátló pembrolizumab és nivolumab hatásmechanizmusa között is [21]. Egy közlemény a CheckMate 017 és 057, a KEYNOTE-010, a POPLAR és az OAK vizsgálatokat metaanalízis formájában elemzi, figyelembe véve az eredményeket (ORR, PFS, OS), valamint a toxicitás tekintetében a grade 3-5 pneumonitisz előfordulási arányait. Az ORR tekintetében a nivolumab és a pembrolizumab jobbnak bizonyult az atezolizumabnál, azonban a pneumonitiszek tekintetében a pembrolizumab bizonyult némileg kedvezőbbnek. Az ORR-beli különbségek alapján felvetik, hogy nagyobb tumortömeg gyorsabb redukciójának céljából a PD-1-gátlók előnyben részesíthetők [22]. Megjegyzendő azonban, hogy az immun-monoterápia esetén jellemzően a terápiás válasz kialakulásának időtartama hosszabb, összevetve akár a kemoterápiával, akár a célzott kezeléssel.

2. TÁBLÁZAT. Immunterápia második vonalban előrehaladott stádiumú nem kisjeles tüdőrák esetén

Gyógyszer	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
Célpont	PD-1	PD-1	PD-L1
Osztály	mAb (IgG4)	mAb (IgG4)	mAb (IgG1)
Adagolás	kéthetente 240 mg	háromhetente 200 mg	háromhetente 1200 mg
Beadás módja	intravénás infúzió	intravénás infúzió	intravénás infúzió
Indikáció NSCLC-ben	lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC	lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC, ha a daganat PD-L1-et expresszál (\geq 1%) (50% feletti PD-L1-expresszió esetén első vonalban is alkalmazható)	lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC
Pivotális klinikai vizsgálatok \geq 2L NSCLC	CheckMate 017, CheckMate 057	KEYNOTE-010	POPLAR, OAK

Lokálisan kiterjedt, nem reszekábilis NSCLC immunterápiája

A nem kissejtes tüdőrákos betegek lokálisan előrehaladott stádiumában a komplex daganatellenes terápia alkalmazása a döntő. Amennyiben reszekációs tüdőműtét nem jön szóba, a radio-kemoterápia számít evidenciaalapú kezelésnek. A jobb túlélési mutatók alapján a konkomittáló radio-kemoterápia a preferálandó, de a szakma szabályait követő szekvenciálisan adott kemoterápia majd sugárkezelésnek is helye van a klinikai gyakorlatban. A radio-kemoterápia befejezése után alkalmazott esetleges fenntartó vagy konszolidációs kezelésnek eddig nem sikerült a terápiás hasznát igazolni. A PACIFIC fázis III-as, randomizált, kettős vak, placebokontrollált multicentrikus vizsgálat a durvalumab (PD-L1-gátló) konszolidációs kezelés hatékonyságát és biztonságosságát elemezte platinabázisú konkomittáló kemo-radioterápiát követően nem progrediáló III-as stádiumú, lokálisan kiterjedt irrezekábilis nem kissejtes tüdőrák esetén [23, 24]. A konszolidációs fázisban a vizsgálati karban a betegek kéthetente durvalumabkezelést kaptak, a másik karban pedig placebót, tervezetten egy évig vagy progresszióig, illetőleg nem tolerálható toxicitásig. Az elsődleges terápiás végpontok a PFS és az OS voltak, a főbb másodlagos végpontok a terápiás válasz (ORR) és a terápiás válasz tartama (DOR). A progressziómentes túlélés 16,8 hónapnak bizonyult a durvalumab csoportban, míg 5,6 hónapnak a placebocsoportban (HR 0,52). Az egyéves PFS-arány 55,9 vs. 35,3 százalék, a másfél éves 44,2 vs. 27 százalék. Rendelkezünk már hároméves túlélési adatokkal is, melyek szerint a vizsgálati karban három év után a betegek 57%-a volt életben, a placebokarban csupán 43,5%. Az OS-adatok hároméves túlélési elemzése után a vizsgálati karon még nem érték el a mediánértéket. A durvalumab alkalmazása statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős PFS- (HR 0,52) és OS- (HR 0,68) előnyt hozott a placebohoz képest a vizsgált betegpopulációban. Ezen előny mind a PFS, OS, mind pedig a távoli áttétek megjelenésének időintervalluma tekintetében konzisztens volt. A durvalumab jól tolerálható volt, új biztonsági szignál nem jelent meg. E vizsgálat alapján a durvalumab konszolidációs monoterápia olyan lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegek esetén javasolt, akiknek a daganatában a tumorsejtek $\geq 1\%$ -a PD-L1-expressziót mutat, és akiknek a betegsége a platina-alapú kemo-irradiáció után nem progrediált. Ez az EMA által módosított, az FDA-törzskönyvtől eltérő alkalmazási előírat érvényes az Európai Unióban. Az FDA által elfogadott előírásban nem szerepel kritériumként a klinikai vizsgálatban sem elvárt PD-L1-pozitivitás, illetőleg az EMA-előírat megengedi a radio-kemoterápia esetén a szekvenciális alkalmazást is. A lényeg, hogy a radio-kemoterápiát sugárkezeléssel kell befejezni és a restaging vizsgálatok progressziót nem jelezhetnek.

KISSEJTES TÜDŐRÁK

A kissejtes tüdőrák extenzív stádiumában (ED-SCLC) az utóbbi 30 évben a gyógyszeres kezelés tekintetében előrelépés nem történt, a platina/etopozid (PE) kezelés volt standardnak tekinthető. Az IMpower133 és a CASPIAN vizsgálatok eredményei [25, 26] alapján az atezolizumab+PE és a durvalumab+PE majd fenntartó atezolizumab- vagy durvalumabterápia vált új terápiás standardd. A túlélési nyereség 2-3 hónapban mérhető, 12-13 hónap és a HR 0,70 körüli. A KEYNOTE-604-es vizsgálatban, mely az előzőekhez hasonló felépítésű, immunterápiaként pembrolizumab szerepel. Az elsődleges végpontként szereplő teljes OS előny nem mutatott szignifikanciát a pembrolizumab+EP karban, összevetve a standard EP kezeléssel [27], míg a nivolumabbal végzett hasonló felépítésű fázis II-es vizsgálat pozitív eredménnyel zárult (OS, PFS) [28]. Feltűnő a kissejtes tüdőrák klinikai vizsgálataiban, hogy a túlélési görbék későn, csak már a fenntartó immunterápia megkezdésekor szeparálódnak. Logikus lenne, ha a négy ciklus kemoterápia után adott úgynevezett váltott fenntartó immunkezelés bizonyulna hatékonyak. Ezt a felvetést azonban egy fázis II-es pembrolizumab fenntartó kezelést tartalmazó vizsgálat nem támasztotta alá [29]. A CASPIAN vizsgálat pedig nem bizonyította, hogy a tremelimumab (CTLA-4-gátló) beillesztése a hatékonyságot növelte volna. Kijelenthető, hogy a CTLA-4-gátlás nem hatékony az ED-SCLC esetén. Úgy tűnik, hogy áttörő terápiás eredmények hatékony biomarkerek esetén lesznek várhatóak a kissejtes tüdőrák esetén.

COVID-19-FERTŐZÉS, TÜDŐRÁK IMMUNTERÁPIÁJA

A Covid-19 vírussal megfertőződött tüdőrákos betegek kórtörténetét retrospektív multicentrikus vizsgálatban elemezték (TERAVOLT), és többek között a legutóbbi ASCO-n mutatták be [30]. Azok a betegek, akik a Covid-19-fertőzés előtt három hónapon belül citotoxikus kemoterápiát kaptak, mintegy 50 százalékban meghaltak. Az immunterápiában részesült betegek halálozási aránya 22 százalék volt. A legkevésbé veszélyeztetettek a célzott kezelésben, illetőleg a csak sugárterápiában részesültek voltak. A Covid-fertőzésből kigyógyult betegek esetén az alkalmazott komplex kezelésekből különbséget jelentett a halálozás esetén a korábban gyakrabban alkalmazott szteroidterápia. Általános vélemény alapján, amennyiben mindkét opció lehetséges, a mono-immunterápia preferált az immun/citotoxikus kemoterápiás kombinációs kezelés helyett Covid-19 által veszélyeztetett időszakban. Emellett törekedni kell a ritkább orvos-beteg találkozásra, s amennyiben lehetséges, a négy, hat hetes időintervallumban adott emelt dózisú kezelésekre.

IRODALOM

1. Groen HJM, Akerley WL, Souquet PJ, et al. Capmatinib in patients with high level MET amplified advanced NSCLC: Results from the phase 2 GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):Abstr. 9509, 2020
2. Besse B, Felip E, Clifford C, et al. AcceleRet Lung: A phase III study of first line pralsetinib in patients with RET-fusion+ advanced/metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):Abstr. 9515, 2020
3. Moldvay J, Ostoros Gy. Támadás helyett önvédelem – immunterápiá tüdőrákban. *Magy Onkol* 60:28–33, 2016
4. Li Q, Yuan D, Ma C, et al. A new hope: the immunotherapy in small cell lung cancer. *Neoplasma* 63:342–350, 2016
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 375:1823–1833, 2016
6. Alguilar EJ, Gainor J, Kravets S, et al. Outcomes in NSCLC patients treated with first-line pembrolizumab and a PD-L1 TPS of 50–74% vs 75–100% or 50–89% vs 90–100%. *J Thorac Oncol* 13(10S):367–368, 2018
7. 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
8. Jassem J, Herbst RJ, Marinis F, et al. IMpower110: Clinical safety in a phase III study of atezolizumab (atezo) monotherapy (mono) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in first-line non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 38(15_suppl):Abstr. e21623, 2020
9. Abreau D, Powell SF, Hochmair, et al. Final analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-platinum chemotherapy with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):Abstr. 9582, 2020
10. Papadimitrakopoulou V, Cobo M, Bordoni R, et al. IMpower132: PFS and safety results with 1L atezolizumab+carboplatin/cisplatin+pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 13(10S):S332–S333, 2018
11. Pacheco JM. KEYNOTE-407: changing the way we treat stage IV squamous non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 9:148–153, 2020
12. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower131: Final OS results of carboplatin+nab-paclitaxel +/- atezolizumab in advanced squamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 14(10S):S243–S244, 2019
13. Ramaligman SS, Ciuelanu TE, Pluzanski, et al. Nivolumab+ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):Abstr. 9500, 2020
14. Rodriguez-Abreu D, Johnson ML, Hussein MA, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolimumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITY-SCAPE). *J Clin Oncol* 38(15_suppl):Abstr. 9503, 2020
15. Reck M, Ciuelanu TE, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO)+ipilimumab (IPI)+2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first line (1L) treatment (tx) for stage IV recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):Abstr. 9501, 2020
16. Reck M, Mok TS, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 7:387–401, 2019
17. Gettinger S, Borghaei H, Vokes E, et al. Five year outcomes from the randomized, phase 3 trials CheckMate 017/057: Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 14(10S):S244–S245, 2019
18. Horn L, Spiegel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with non-small-cell lung cancer: two year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials. *J Clin Oncol* 35:3924–3933, 2017
19. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387:1540–1550, 2016
20. 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
21. Mederos N, Peters S. Upfront immunotherapy in metastatic NSCLC. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* 2:14–19, 2020
22. Passiglia F, Galvano PF, Rizzo S, et al. Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab. *Int J Cancer* 142:1277–1284, 2018
23. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:1919–1929, 2017
24. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379:2342–2350, 2018
25. Reck M, Liu SV, Mansfield AS, et al. IMpower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo)+carboplatin+etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Ann Oncol* 30(suppl. 5):V710–V711, 2019
26. Paz-Ares LG, Dvorkin M, Chen, et al. Durvalumab+tremelimumab+platinum-etoposid in first-line extensive-stage SCLC: Updated results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):Abstr. 9002, 2020
27. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. KEYNOTE 604: Pembrolizumab (pembro) or placebo plus etoposide and platinum (EP) as first line therapy for extensive-stage (ES) small-cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 38(15_suppl):Abstr. 9001, 2020
28. Leal T, Wang Y, Dowlati A, et al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin+ etoposide alone or in combination with nivolumab as front line therapy for extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):Abstr. 9000, 2020
29. Gadgeel M, Pennell NA, Fidler MJ, et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 13:1393–1399, 2018
30. Horn L, Whisenant JG, Tom V, et al. Thoracic Cancers International Covid-19 Collaboration (TERAVOLT): Impact of type of cancer therapy and Covid therapy on survival. *J Clin Oncol* 38(18_suppl):Abstr. LBA 111, 2020