

Felfüggeszhető-e az immunellenőrzőpontgátlók adása két év alkalmazást követően? Érvek, gondolatok egy hazai irányelv kialakításához

MANGEL LÁSZLÓ¹, BALATONI TÍMEA², BOGOS KRISZTINA⁵, GYULAI ROLLAND⁶, MARÁZ ANIKÓ⁷, RUBOVSKY GÁBOR³, OSTOROS GYULA⁵, TAMÁSI LILLA⁸, POLGÁR CSABA⁴

¹Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, Pécs; Országos Onkológiai Intézet, ²Dermatoonkológiai osztály, ³Mellkasi és Hasüregi Daganatok és Klinikai Farmakológiai Osztály, ⁴Sugarterápiás Központ; ⁵Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest; Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, ⁶Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, ⁷Onkoterápiás Klinika, Szeged; ⁸Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Mangel László, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, 7624 Pécs, Édesanyák útja 17., tel.: +3672/536-080, e-mail: mangel.laszlo@pte.hu

Közlésre érkezett:

2026. január 31.

Elfogadva:

2026. február 20.

A vitathatatlan eredményesség mellett a daganatellenes immunterápiák (IT) számának elmúlt évekbeli látványos emelkedése komoly szervezési és pénzügyi kihívást jelent az egészségügyi ellátó rendszereknek, illetve a betegek számára is megterhelők lehetnek az elhúzódó kezelések. Kérdés, hogy meddig optimális a kezelések folytatása, avagy lehet-e 2 év után a visszaesés fokozott kockázata nélkül felfüggeszteni a palliatív IT-t. Ismereteink alapján ez különösen akkor indokolható, ha teljes tumorremisszió következik be (de stabil betegség fennállta sem kizáró ok), és a döntést erősíthetik a krónikus szövődmények, a komorbiditás, a betegpreferencia, továbbá a PET/CT negativitás, a kettős IT ténye és az előzetes oligoprogresszió hiánya. Persze mindez egyedi mérlegelést, szakmai megerősítésként onkoteamdöntést igényel, és javasolt a betegek előzetes lelki felkészítése is. Összegezve, a reindukció lehetőségét megtartva, az IT nem szövődmények miatti felfüggesztése 2 év (melanománál akár 1 év) után mindig mérlegelendő, ezzel is megcélözva betegeink minél hosszabb kezelésmentes túlélését és a krónikus betegserepből való kikerülését. *Magy Onkol* 70:41-50, 2026

Kulcsszavak: daganatos betegség, immunterápia, terápia-felfüggesztés, kezelésmentes túlélés

Despite their undeniable effectiveness, the spectacular increase in the number of antitumor immunotherapies (IT) in recent years has resulted in a substantial organizational and financial challenge on healthcare systems, and prolonged treatments can be burdensome for patients as well. There is an ongoing debate about how long it is optimal to continue palliative IT, or it can be discontinued after 2 years without an increased risk of relapse. Conclusively, it could be especially justified in complete tumor remission, however stable disease does not preclude it, and the decision may be strengthened by chronic complications, comorbidity state, patient preference, and PET/CT negativity, double IT, and lack of prior oligoprogression. Nevertheless, all this requires individual consideration, tumor-board discussion, and it is recommended to gradually prepare patients psychologically. In summary, while maintaining the possibility of reinduction, the discontinuation of palliative IT should always be considered after 2 years application (even after 1 year in melanoma), aiming for the longest treatment-free survival of our patients and minimizing the feeling of having a chronic and incurable disease.

*Mangel L, Balatoni T, Bogos K, Gyulai R, Maráz A, Rubovszky G, Ostoros G, Tamási L, Polgár C. Could the administration of immune checkpoint inhibitors be discontinued after 2 years of application? Pros and cons for the development of a national guideline. *Magy Onkol* 70:41-50, 2026*

Keywords: cancer immunotherapy, treatment discontinuation, treatment-free survival

BEVEZETÉS

Az immunterápia (IT), azon belül is az immunellenőrző-pont-gátló (immune checkpoint inhibitor, ICI) szerek alkalmazása az elmúlt években igen látványos fejlődést mutatva a mindennapos klinikai onkológiai gyakorlat szerves részévé vált. 15 év telt el az áttétes melanóma (MM), és közel 10 év az előrehaladott vesesejtes daganatok, illetve a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) immunterápiájának bevezetése óta, de az elmúlt években alig volt olyan részterülete a klinikai onkológiának, ahol ne végeztek volna sikeres immunonkológiai klinikai vizsgálatokat. Bár nem minden esetben hatékony az immunterápia, mégis a sokszor látványos progressziómentes és teljes túlélési növekedés mellett talán a legjellegzetesebb klinikai hatása ezen terápiás modalitásnak az, hogy az addig nem gyógyítható áttétes betegek egy bizonyos része hosszú távú túlélővé válik és sokszor évekkel a terápia megkezdése után is stabil, akár teljesen daganatmentes állapotban van. Ezek az eredmények pedig kicsit átalakították az onkológus orvosok gondolkodását is, hiszen a tartós siker reménye arra sarkallja a kezelőorvosokat (és sokszor az onkoteam-megbeszéléseket is), hogy lehetőség szerint a beteg valamilyen IT-s kezelésben részesüljön a betegsége gyógyítása céljából. A betegek részéről szintén valami hasonló attitűdátalakulás észlelhető, hiszen a tájékozott betegek egy jelentős része kifejezetten azzal a kéréssel keresi meg a kezelőorvosát, hogy számára biztosítsa az immunkezelést. Az óhatatlan tudományos fejlődés mellett ez a fajta szemléleti átalakulás pedig szintén abba az irányba hat, hogy egyre több betegnél alkalmazzuk az IT-t. S ha mellette újabb és újabb indikációkban lehetséges az alkalmazás, és egyre több betegségi típus és kezelési szcenárió esetében mutatkozik hatékonyság, akkor mindezen tények arra sarkallják a gyógyító folyamatban szereplő valamennyi „résztvevőt”, hogy egyre inkább az IT alkalmazása felé irányítsák a kezelési stratégiát.

A látványos eredmények mellett azonban örökérvényű kérdés, hogy meddig szükséges, meddig optimális az immunterápia adása, hiszen az emelkedő egészségügyi és gyógyszerköltségek mellett számolni kell az ún. immunmediált toxicitással is, ugyanis mint minden onkológiai terápiás modalitás, az IT is járhat mellékhatásokkal vagy akár súlyos, életveszélyes szövődeményekkel, amelyek ellátása sokszor komoly kihívást jelent a kezelőorvosok számára. Az utóbbi években egyre gyakrabban alkalmazott perioperatív, vagy adott esetben a definitív sugárkezelés mellett vagy után adott IT alkalmazási ideje mindig jól definiált, ez jelenthet egynéhány kezelési ciklust vagy 1-2 éven keresztül tartó adjuváns ellátást is. (Persze a definitív vagy perioperatív kezelési algoritmusok során is felmerülhet kérdésként, hogy valójában meddig szükséges adni a kezelést, illetve vannak-e olyan betegcsoportok, ahol lehet rövidíteni az ellátást, avagy egy rövidebb ellátási kurzus hozza-e ugyanazokat a kezelési eredményeket.)

A palliatív vonalbeli immunkezelések kapcsán már más szituációról beszélünk, hiszen ebben a klinikai forgatókönyv-

ben a tartós hatás elérése céljából elvileg akár progresszióig lehet folytatni a kezelést. Ez többnyire azt jelenti a mindennapos klinikai gyakorlatban, hogy ha nem mutatkoznak komoly mellékhatások, vagy ha a beteg kifejezetten nem kéri a terápia felfüggesztését, akkor megfelelő eredményesség mellett általában hosszú távon, akár több évig folytatjuk a kezelést. Persze ebben a terápiás megközelítésben leginkább a relapszustól való félelem irányítja mind a beteg, mind a kezelőorvos hozzáállását. Itt kell hangsúlyozni, hogy a legtöbb regisztrációs klinikai vizsgálat 2 évig alkalmazta az IT-t, bár főleg az utóbbi években egyre több vizsgálat ad arra is lehetőséget, hogy a kezeléseket a vizsgáló orvosok klinikai előny birtokában tovább is folytassák. Az egyes törzskönyvi előírások, gyógyszer-alkalmazási előiratok többnyire nem határozzák meg a terápia végleges időtartamát, azaz az IT súlyos mellékhatások fennállta nélkül progresszióig folytatható.

Az egyre szélesebb indikációs kör, az egyre több hosszú távon stabil állapotú beteg, az egyes onkológiai ellátók, kúraszerű kemoterápiás egységek emelkedő leterheltsége, az aktív kezeléssel együtt járó gyakoribb gondozási események, a nem elhanyagolható krónikus mellékhatások, illetve az egyre magasabb kezelési költségek mind abba az irányba hatnak, illetve teszik fel a kérdést, hogy valóban szükséges-e folytatni hosszú évekig az IT-t. A másik oldalról komoly szakmai dilemma, hogy a betegek egyáltalán profitálnak-e a 2 éven túli immunkezelésekből, hiszen egyre több adat áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy nem jobbak a túlélési eredmények a tartós terápia kapcsán, ugyanakkor mellékhatások bármikor megjelenhetnek. Talán itt kell megemlíteni, hogy a többszörösen kombinált, „eszkálációs” immunkezelések gyakoribbá válása mellett egyre több vizsgálati adat bizonyítja azt is, hogy egyes szituációkban a különböző ún. de-eszkálációs stratégiák is legalább annyira hatékonyak. A következő kérdés, feltétel pedig az, hogy a kezelések egy időn túli biztonságos felfüggesztése csak akkor lehetséges, ha relapszus esetén az IT visszaadható, annak a reményében, hogy a reindukált IT ugyanolyan hatékony, mint az elsődleges ellátási forma folytatása. (Itt szükséges értelmezni egy sajátos immunterápiás „drug holiday” fogalmat, mely során lehetőség nyílik az adott kezelés felfüggesztésére és szükség szerinti újraindítására, vonalváltás és extra adminisztráció nélkül.)

Az előbbi gondolatokat összefoglalva, itt egy rendkívül komplex betegellátási, immunbiológiai, pszichológiai és finanszírozási problémakörrel van szó. A biztos választ a kérdésre (miszerint biztonságosan felfüggeszthető-e az IT 2 év alkalmazás után) még nem tudjuk megadni, és mindenképpen szükségesnek látszik az eddigi ismeretek, tapasztalatok összefoglalása, a különböző nemzetközi irányelvek ide vonatkozó paragrafusainak és az orvosbiológiai háttérrel kapcsolatos ismeretanyagunk az áttekintése. Akár valamennyi daganatos betegségre vonatkoztatva, akár az egyes daganatos entitásokra külön értelmezve, de mindenképpen szükséges egy magyarországi irányelv kialakítása is, amely segíti az egyes orvosok munkáját, ugyanakkor kellő információt biztosít

arról, hogy ezen terápiás stratégiák mennyire biztonságosak a betegek számára. Meg kell említeni, hogy ebben a témakörben már 2025 tavaszán megindult egy közös gondolkodás az onkológus szakemberek, az érintett Szakmai Kollégiumi Tagozatok (Onkológiai és Sugárterápiás, Bőrgyógyászati és Tüdőgyógyászati Tagozat), illetve a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő között. Jelen közleményünkben a biológiai háttér, a mellékhatások rövid áttekintése birtokában összefoglaljuk a jelenlegi klinikai vizsgálati ismereteket és a valós életbeli tapasztalatokat az IT javasolt hosszával kapcsolatban, azon célból, hogy a hazai kezelőorvosok számára is összeállítsunk egy terápiás útmutatót.

A BIOLÓGIAI HÁTTÉR, AZ IMMUNTERÁPIA HATÁSTARTAMA

Az IT, illetve itt az ún. immunellenőrzőpont-gátlók biológiai hatásával kapcsolatban közismert, hogy ezen gyógyszerek szemben a konvencionális onkoterápiás modalitásokkal nem direkt, toxikus daganatellenes hatást fejtenek ki, hanem a PD-L1/L2 ligandumokon keresztül a PD-1 (vagy a B7-1/2 ligandumon keresztül a CTLA-4) receptorok blokkolásával újra aktiválják a tumor által addig gátolt daganatellenes immunműködést. A tumorantigének felismerésén és különböző citokinek termelődésén keresztül „újra” aktiválódnak a citotoxikus T-limfociták és más immunsejtek. Egyúttal csökken az immunsuppresszív sejtek száma a tumor mikro környezetben, és mindezen folyamat másodlagosan a daganatok regresszióját okozza. A hatás, bár antigénprezentáció, mikro környezeti tényezők, tumorméret, tumortípus függvénye, mégis sokszor ezen típusú immunrendszeri aktiválás még éveken keresztül fennáll. A hosszú távon reagáló betegek esetében a jelenség háttérben állhat többek között a memória T-sejtek megnövekedett szintje. Azt még nem ismerjük, hogy milyen hisztopatológiai vagy szerológiai tényezők, biomarkerek alapján lehet biztonságosan kimondani, hogy egy befejezett IT mellett tartós tumorelles hatás marad vissza. Azonban az is tumorbiológiai megfigyelés, hogy a kiterjesztett immunterápia megváltoztathatja a tumorszövet neoantigén-profilját, lehetővé téve, hogy így az elkerülje a memória T-sejtek általi észlelést. Terápiás szünet és az IT ismételt alkalmazása felfrissítheti a T-sejtek azon képességét, hogy felismerjék és reagáljanak ezekre az új tumorjellemzőkre, így a tumorsejtek ismét érzékennyé válhatnak az ICI-kezelésre (1, 2).

Talán itt a biológiai háttér taglalása közben kell értelmezni egy újonnan bevezetett túlélési mutatót, a CheckMate vizsgálatok kapcsán megismert „kezelésmentes túlélési időszakot” (treatment-free survival), ami az adott terápia befejezése és a progresszió miatti szubszekvens kezelés megkezdése közötti időt jelenti (3, 4). IT alkalmazása esetén ez az időszak az újraaktivált immunrendszer hosszmetzeti működőképességét (immunmemóriáját) jelentheti. Ideális esetben ez persze nem csak kezelésmentes, hanem toxicitás szempontjából is kedvezőbb időszakot jelent a beteg számára.

MELLÉKHATÁSOK ÉS KRÓNIKUS SZÖVŐDMÉNYEK

Az immunterápia – jellegzetesen autoimmun gyulladásoos betegségek képében jelentkező – mellékhatásai igen gyakoriak, anti-CTLA-4 kezelésknél akár 90%-ban, anti-PD-1/PD-L1 kezelés esetén 60-70%-ban fordulnak elő. Ezen mellékhatások többségében enyhébb jellegűek, jól kezelhetők. A 3/4. fokozatú, súlyos adverz események előfordulási gyakorisága monoterápiák esetén 15-20% körüli, de kombinált terápiáknál ennél gyakoribbak is lehetnek. Az IT okozta mortalitás 0,5-2% körüli, szintén gyakrabban mutatkozva anti-CTLA-4 kezelésknél vagy kombinációs ellátás során. A mellékhatások egyébiránt jellemzően az első 8-12 hétben jelentkeznek, legelsőként és leggyakrabban a bőr érintettségével. A különböző szervi mellékhatásoknak jellegzetes időbeni előfordulása közismert. Az egyes mellékhatások, szövődmények akár kombináltan is előfordulhatnak (5, 6).

A jelen kontextusban, az IT alkalmazásának idejét figyelembe véve elsősorban a krónikussá váló (ld. típusosan az endokrinopátiák) vagy késői toxicitás górcső alá vétele a legfontosabb. Egy átfogó tanulmány 229 klinikai vizsgálat, 323 beteg adatát dolgozta fel, akiknél krónikus (kezelés mellett is legalább 3 hónapig tartó), nem endokrin jellegű súlyos immunológiai mellékhatás jelentkezett. Azt észlelték, hogy ezek 20%-ban reumatológiai, 19%-ban neurológiai, 16%-ban gyomor-bél rendszeri és 14%-ban bőrgyógyászati mellékhatásként jelentek meg. Az adverz események fennállásának medián időtartama 180 (84-2370) nap volt, azaz a betegek kb. felénél a krónikus (nem endokrin) szövődmények több mint fél évig fennálltak (7).

Tong és munkatársai 161 melanómás betegnél összesen 283 IT indukálta adverz eseményt észleltek; 66 (41,0%) betegnél alakult ki tartós és irreverzibilis, állandó terápiát igénylő és/vagy maradványtünetekkel járó szövődmény, és további 15 (9,3%) betegnél találtak hosszú távú, fél éven túl megszűnő mellékhatást. A tartós toxicitás elsősorban endokrin eredetű (36,0%) vagy bőrrel kapcsolatos (32,4%) esemény volt, és gyakrabban alakult ki a kettős immunterápiával kezelt betegnél. Mindezen események közül súlyos, 3-4. fokozatú toxicitás 20 (12,4%) betegnél fordult elő (pl. mellékvesekéreg-elégtelenség, miokarditisz). 53 (32,9%) betegnek az ICI-terápia befejezése után 6 hónappal vagy még tovább is kezelésre volt szüksége (8).

Yang és munkatársai a megkéssett (1 év után jelentkező) immunológiai események gyakoriságát vizsgálták egy amerikai adatbázis felhasználásával, összesen 147 854 IT-kezelt daganatos beteg kapcsán. 3738 esetet azonosítottak késleltetett immunrendszeri nemkívánatos eseményként. Mindhárom IT-típus (anti-PD-1, anti-PD-L1 és anti-CTLA-4 kezelés) tartós alkalmazása szignifikánsan növekvő mértékben emésztőrendszeri rendellenességekkel és anyagcsere zavarokkal járt együtt, sajátosságként az anti-PD-1 terápia magasabb légzőszervi és bőrtotoxicitási jellegzetességeket mutatott. Összességében a pneumonitisz és a kolitisz voltak a leggyakoribb megkéssett szövődmények, és a gyomor-bél rendszeri

szövődmények mutatták a legnagyobb arányú halálozást (51,06%). Konklúzióként a szerzők megállapították, hogy IT-ben részesülő betegeknek 2-3%-ban megkésített szövődményeket is tapasztalhatunk, és ezeket sokkal nehezebb kezelni, illetve akár fatális következményekkel is járhatnak. Ezen késleltetett nemkívánatos események gyors azonosítása és kezelése kulcsfontosságú a mindennapi klinikai gyakorlatban (9).

Különösen érdekesek azok a magyar kötődésű kutatások, amelyek az IT késői kardiovaszkuláris szövődményeinek gyakoriságát, illetve azok patomechanizmusát elemezték (10, 11). Drobni és munkatársai összehasonlító vizsgálatukban 2842 IT-kezelt daganatos beteg és 2842 (életkor, kardiovaszkuláris rizikó és daganattípus szerint) „illesztett” kontrollszemély orvosi dokumentációját tekintették át, és elsődleges végpontként felmérték az ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris események (miokardiális infarktus, koronáriarevaszkularizáció és iszkémiás stroke) gyakoriságát. Azt tapasztalták, hogy az IT mellett, illetve azt követően háromszor nagyobb volt a kardiovaszkuláris események kockázata (HR: 3,3; $p < 0,001$) (10).

Nagyon fontos Elghawy és munkatársainak ide tartozó tanulmánya, ahol a 2 év IT után jelentkező immunmediált mellékhatások és a túlélési mutatók összefüggését vizsgálták NSCLC-ben szenvedő betegeknek. 76 olyan beteg történetét elemezték, akiknél az IT hossza a 2 évet meghaladta. A kezelés medián időtartama 41,9 hónap volt. 44 páciensnél (58%) jelentkezett 2 éven belüli, korai irAE esemény. 2 éves IT után 38 esetben (50%) jelentkezett késői toxicitás, és érdekes, hogy ezen betegekből sokaknak (39%) nem volt korábban érdemi „korai” mellékhatása, ugyanakkor a késői toxicitás aránya magasabb volt azoknál, akiknél előzetesen súlyos fokú adverz események mutatkoztak ($p = 0,020$). A késői toxicitás előfordulása (és a tartós IT) nem mutatott összefüggést a medián PFS- vagy a medián OS-értékekkel. Konklúzióként megállapították, hogy az eredmények alátámasztják az IT 2 év elteltével történő leállításának mérlegelését, miután a késői szövődmények gyakoribbak voltak a hosszabb ideig tartó IT-ben részesülő betegeknek (12).

AZ IMMUNTERÁPIÁS KEZELÉSEK NÖVEKVŐ SZÁMA, ELLÁTÁSI ÉS FINANSIÁLIS HATÁSOK

A bevezetőben említettek alapján az immunterápiás kezelések száma világszerte évről évre emelkedik. Ez pedig valamennyi egészségügyi ellátórendszer számára fokozott megterhelést jelent, hiszen a kezeléseket akár egyszerűsített szubkután formában, de el kell végezni, ez mindig orvos-beteg és szakdolgozó-beteg találkozást jelent, és az aktívan követett betegeknek folyamatosan szükségesek a különböző képzőanyagok, és adott esetben egyéb konzultációk. Mindez a beteg számára sem mellékes, hiszen hosszú távon kell bejárnia a kezelésre (az otthoni alkalmazás nem lehetséges), és mindez logisztikát, adott esetben munkából kimaradást jelent, ez utóbbi pedig a beteg számára is finansiális toxicitás, nem beszél-

ve arról, ha valamilyen krónikus, de kezelhető mellékhatás miatt egyéb konzultációk és egyéb terápiák is szükségesek. Legvégül külön kell említeni az egyes társadalombiztosítók finansiális terheit. Bár az egyes immunterápiák valós árai nem ismertek, Magyarországon havi szinten minden egyes betegre vonatkoztatva milliós Ft-os nagyságrendű tételekről van szó, és például ez az érték az Egyesült Államokban százezer dollár nagyságrendű összeg (1). Ha az egyre hosszabb kezelési időket és a növekvő betegszámot vesszük figyelembe, akkor mindez minden egyes egészségügyi ellátórendszer számára egyre növekvő humán erőforrás-, technológiai, szervezési és finansiális terhelést jelent.

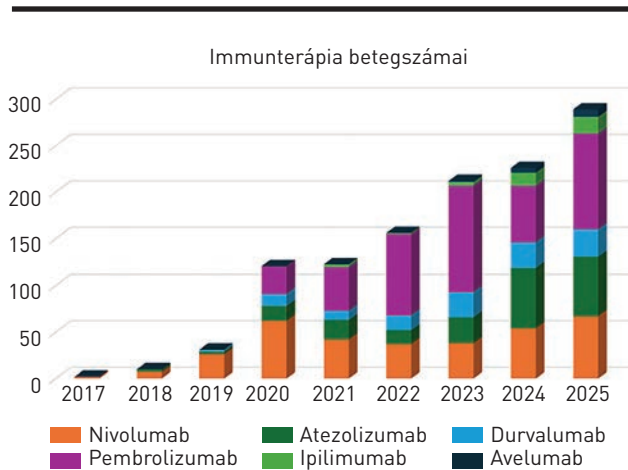
Érintett betegszámok országosan

Nyilvánvalóan az immunkezelések mind szélesebb indikációs köre (és a sikeres alkalmazás, megfelelő mellékhatás-menedzsment) a 2 éves kezelési időszakot elérő betegek számában egy folyamatos emelkedési tendenciát fog mutatni. Magyarországon NEAK-adatok szerint melanómában 2017-ben 78, 2022-ben 148, 2024-ben 180 IT-kezelést kezdtek; a kezelések mintegy 20%-a 2 éven túl is folytatódott, ennél fogva 2025-ben összesen már 438-an részesültek IT-ben (előadáson prezentált adatok). (Ebben a betegségtípusban pedig gyakran kell számítani hosszú távú kezelésre.) Több nagy onkológiai intézmény betegadatait 2025 nyarán feldolgozva az Országos Onkológiai Intézetben addig 122 (melanómás és nem melanómás) beteg kapott legalább 2 éves terápiát, az Országos Korányi Tüdőgyógyintézetben 22, a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán 12 és a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában 35 beteg részesült 2 évet elérő immunkezelésben. Az összes hosszú távon kezelt eset kb. fele áttétes melanómában szenvedő páciens volt. Ugyanakkor országosan is számtalan beteg volt, aki 6-8 éve részesült immunkezelésben, és voltak, akik különböző okok miatt már 2 év után abbahagyták a kezelést. (A NEAK-adatok és az egyes centrumok által közölt adatok vélhető eltérése metodikai okokra vezethető vissza, mindenesetre mindkettő jelzi, hogy jelentős betegcsoportról beszélhetünk.) Az adatokat extrapolálva Magyarországon éves szinten 200-300 betegnél jöhetne szóba a kezelés felfüggesztése, és az IT leállítás után a betegek kb. harmadánál várható az újraindítás szükségessége. A betegszámok pedig vélhetően folyamatos emelkedési tendenciát fognak mutatni. Az 1. ábrán a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában IT-kezelt betegek számát mutatjuk be, egy közel 10 éves periódus vetületében, míg az 1. táblázatban az elmúlt években több mint 2 évig IT-kezelt betegek számát ismertetjük.

AZ EGYES DAGANATOS ENTITÁSOKKAL KAPCSOLATOS ISMERETEK

Metasztatikus melanóma

Lassan 15 éves dermatoonkológiai IT-s tapasztalat birtokában érthető módon ezen betegség kapcsán áll rendelkezésre a legkomolyabb ismeretanyag. Az optimális kezelési idő



1. ÁBRA. A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában 2017 és 2025 között megkezdett daganatellenes immunterápiák száma a CATO adatbázis alapján (meg kell említeni, hogy Pécssett a Bőrgyógyászati Klinika és az I. Sz. Belgyógyászati Klinika Tüdőgyógyászati részlege 2018–2019 során csatlakozott a CATO rendszerhez)

áttétes melanóma esetében is csak részben definiált, de a különböző vizsgálati adatok és valós életbeli észlelések egyre inkább meghatározzák az optimális ellátási formákat. Alapvető észlelésként kell megemlíteni, hogy több közlemény szerint azon melanómás betegeknek, akik reagáltak legalább néhány hónapos IT-kezelésre, és súlyos mellékhatások miatt fel kellett függeszteni az ellátást, semmivel sem voltak rosszabbak a túlélési esélyeik, mint ha a betegek folytatni tudták volna a PD-1-gátló kezelést, pl. Schadendorf és munkatársai közleményében ezen PFS-értékek 10,8 vs. 8,4 hónap voltak [13]. Más megközelítésben, valós életbeli felmérés és 106 melanómás beteg adatai kapcsán, akik 2 éves IT-kezelést követően részleges vagy teljes választ mutattak, ott a terápia felfüggesztése után a terápiás válasz 68%-ban fennmaradt a rákövetkező 2 évben, illetve a reindukció 47%-ban ismét mérhető terápiás választ eredményezett [14].

1. TÁBLÁZAT. A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában 2021 és 2025 között nyilvántartott, több mint 2 éves IT-kezelésben részesülő betegek száma a CATO adatbázis alapján

	2 évvel meghaladó kezelést kapó betegek száma				
	2021	2022	2023	2024	2025
Avelumab					1
Durvalumab					1
Nivolumab	4	5	3	5	5
Pembrolizumab		2	5	9	14
Atezolizumab			1	1	7

Több nagyobb összefoglaló szerint, komplett válaszreakció elérése esetén, 6 hónap további kiegészítő kezelés után az IT felfüggeszthető, részleges válasz vagy stabil betegség esetén 1-2 évig szükséges folytatni a terápiát, az ezt követő ellátást pedig a reziduális betegség mértékéhez, a mellékhatásokhoz és a betegpreferenciához kell igazítani [15–17]. A végleges döntéshez jelentős segítséget nyújthat PET/CT vizsgálat elvégzése, különösen azon betegeknél, akiknél nem vélelmezhető komplett remisszió [17]. Azonban a legjobb válaszreakció esetén is a terápiás szünetre kerülő betegek 10–30 százalékában a daganat relabálni fog (kiújulási rátával persze a fenntartott ellátás mellett is számolni kell), és ilyenkor azt is tudni kell, hogy az IT újraindítása talán kevésbé hatékony, mint az elsődleges ellátás során, de ez nem feltétlen a „reindukció szerves következménye” [15].

Itt megjegyzendő, hogy már a 2020-as ESMO-konszenzuskonferencia ajánlása is terápiafelfüggesztést javasol komplett radiológiai, illetve PET/CT-vel igazolt metabolikus regresszió esetén (feltétel: több mint 6 hónapos kezelés és 2 CR-t igazoló képalkotás, legalább 4 hét különbséggel), akár 6–9 hónap IT után, továbbá a felfüggesztés mérlegelését javasolja PR, illetve SD esetén is, 2 év kezelést követően [18]. A 2024-es, legújabb ESMO-irányelvvel a kérdéskörrel érdemben nem foglalkozik.

A legújabb irodalmi adatok, összefoglalók, metaanalízisek pedig szintén azt támasztják alá, hogy 12–24 hónap után az IT komolyabb rizikó nélkül felfüggeszthető, és relapszus esetén a „rechallenge” javasolt, ami az esetek többségében hatékony terápiás alternatíva [19–21]. Mayer és munkatársai 20 klinikai vizsgálat és 1832 beteg adatait elemezték. A nem progresszió miatti terápialeállítás utáni összesített 1 és 3 éves PFS-arányok 86% és 71% voltak. Jelentősen magasabb 1 éves PFS-arányt figyeltek meg azoknál a betegeknél, akik elektíven hagyták el a kezelést, szemben a toxicitás miatti terápialeállítással (91% vs. 79%). Az IT leállítása utáni 1 és 3 éves OS-arányok 96% és 86% lettek. Megállapították, hogy a legtöbb beteg relapszusmentes maradt az IT leállítása után, és a legalább 2 évig tartó kezelés birtokában a kezelés felfüggesztése javasolt, de már a kezelés leállítása 1 év IT után is mérlegelhető [19]. Amiot és munkatársai a MelBase adatbázisban szereplő 435 melanómás beteg adatai kapcsán a 6 hónapos IT mérsékelt túlélési esélyeit észlelték, szemben a kezelés még legalább 3 hónapos folytatásával, itt a 48 hónapos túlélési különbség 37,8%, a medián túlélési különbség pedig 8,3 hónap lett. Ugyanakkor sem a 12 hónapos, sem a 18 hónapos terápiamegszakítás esetén már érdemi különbség nem mutatkozott a túlélési mutatókban, míg a 24 hónapos IT-felfüggesztés esetén az eredmények inkább a kezelés megszakítása, mint a folytatása mellett szóltak, a 48 hónapos abszolút túlélési arány 10,5%-kal volt magasabb az IT felfüggesztése esetén. Konklúzióként megállapították, hogy a 2 éven túli IT semmiképpen nem előnyös melanómás betegeknél [20]. Lallas és munkatársai metaanalízise azt vizsgálta, hogy mi volt a hatása a terápiafelfüggesztésnek,

ha annak oka nem PD volt. 38 (35) vizsgálat és 2542 beteg adatai kapcsán 20,9%-ban észlelték relapszust, mégpedig a toxicitás miatti terápiafelfüggesztésnél nagyobb arányban (és korábban jelentkezve), mint az elektív leállításnál. A PD-ig eltelt átlagos idő 14,26 hónap volt. Ők azt észlelték, hogy az IT időtartama nem állt összefüggésben a relapszuskockázattal és a kiújulásig eltelt idővel, ugyanakkor a kiindulás helye (nyálkahártya-melanómák) és a klinikai hatékonyság (non-CR mint legjobb klinikai válasz) relapszus szempontjából fokozott kockázattal bírtak. Az IT-vel való ismételt kezelés 57,3%-os klinikai hatékonyságot és 28,6%-os komplett remissziós arányt eredményezett. A szerzők megállapították, hogy az IT egy időn túli felfüggesztése és relapszus esetén a rechallenge alkalmazás működő kezelési alternatívák (21).

Egy nagy metaanalízis azt is bizonyította, hogy az IT nem progresszió miatti felfüggesztése után egyértelműen a melanómás betegek fognak hosszú távon is a legjobban reagálni, összevetésben például a vesedaganatos vagy a tüdőrákos betegekkel (22). Klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok adatait elemezték, ahol PD-(L)1- és CTLA-4-inhibitorokat adtak áttétes szolid tumoros betegeknek. 36 vizsgálat és 2180 beteg adatai alapján az összesített (a kezelés leállításától számított) medián PFS 24,7 hónap, a PFS-arány pedig 12, 24 és 36 hónap után 69,8%, 51,0% és 34,0% lett. Az egyváltozós, majd többváltozós analízis kimutatta, hogy a medián PFS szignifikánsan hosszabb volt a melanómás betegeknél (43,0 hónap), összehasonlítva az NSCLC-ben szenvedő (13,5 hónap) és a vesesejtes karcinómás (10,0 hónap) betegekkel ($p < 0,001$); továbbá előnyösebb volt az anti-PD-(L)1 + anti-CTLA-4 kezelés szemben az anti-PD-(L)1 monoterápiával (medián PFS 44,6 vs. 19,9 hónap; $p < 0,001$). Azt is megállapították, hogy NSCLC esetén jobbak voltak a túlélési mutatók, ha a kezelés abbahagyásának oka elektív volt, összevetve a toxicitás megjelenésével kapcsolatos IT-felfüggesztéssel (medián PFS 19,6 vs. 4,8 hónap; $p = 0,003$).

Összegezve mindezen tapasztalatokat kimondható, hogy áttétes melanóma esetében a 2 év utáni terápiafelfüggesztés, „drug holiday” bevezetése még stabil betegség esetén is javasolható, persze onkoteam döntés és a beteggel történő megbeszélés alapján. Két képalpalkotással is igazolt teljes regresszió esetén pedig már 6–12 hónap IT után lehet mérlegelni az IT abbahagyását.

Nem kissejtes tüdőrák

A mértékadó klinikai vizsgálatok, melyek alapján az első vonalbeli immunellenőrzőpont-gátló kezelések törzskönyvezést nyertek, az IT-kezelések időtartamát 2 évben határozták meg (pl.: KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, CheckMate 9LA, CheckMate 227). Az 5 éves túlélési adatok mind laphám-, mind pedig nem laphám túlsúlyú NSCLC esetén 15–20% körüli értéket mutatnak IT alkalmazása mellett (23). Az IT alkalmazásának időtartama itt is komoly kérdés, hiszen egyes regisztrációs vizsgálatok arra mutattak, hogy az IT felfüggesztése 1 év után inverz

hatással bír a túlélésre (ld. CheckMate 153), ugyanakkor a krónikus mellékhatások, a financiális toxicitás vagy éppen a pandémiás időszakban szerzett tapasztalatok, illetve más összehasonlító eredmények ellentmondanak az IT vég nélküli alkalmazásának. Sok szakértő ezért a 2 éves IT-alkalmazást javasolja (23–25).

Hui és munkatársai 17 randomizált klinikai vizsgálat adatai alapján arra a „teoretikus” kérdésre próbáltak válaszolni, hogy meddig tart az IT hatása a PFS- és OS-adatok tükrében. Konklúzióként többek között megállapították, hogy ez az ismert klinikai és tumorbiológiai tényezők mellett függvénye lehet az immunkezelés típusának és a beteg PD-L1-státuszának is. A terápiás válaszreakciók hosszmetsetben változhatnak, de többéves vetületben is mindig kell számolnunk relapszussal, így az optimális kezelési időszak megállapítása vagy éppen a 2 év utáni IT-felfüggesztés kérdése még továbbra sem teljesen megoldott (26).

Persze kérdésként felvetődik, hogy két év után a tovább adott IT-kezeléssel nyer-e a beteg? A kérdésre retrospektív adatok alapján lehet részben válaszolni. Egy több mint 10 ezres amerikai adatbázis kapcsán Sun és munkatársai 1091, olyan 2016 és 2020 között kezelt beteg adatait elemezték, akik progressziómentesek voltak 2 év IT után, és a betegek kb. ötödrésze (nagyobbrészt egyetemi központban kezelt és/vagy dohányzó páciensek) komplettálta ekkor az immunkezelést. A 2 éves OS 79% volt a fix (2 év), és 81% a határozatlan kezelési időtartamú csoportban. A két csoport OS-értékei között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség sem az egyváltozós (HR: 1,26; $p = 0,36$), sem a többváltozós (HR: 1,33; $p = 0,29$) Cox-regresszió alapján. A szerzők megállapították, hogy a határozatlan kezelési időtartamú kohorsz esetében a statisztikailag szignifikáns teljes túlélési előny hiánya megnyugtató a betegek és a klinikusok számára, akik 2 év elteltével abba kívánják hagyni az IT-t. A szerzők még azt is leírták, hogy az elsővonalbeli KEYNOTE vizsgálatok tapasztalatai alapján a 2 év kezelés után IT-terminált betegeknel még érdemi, 80% feletti klinikai effektus várható az IT „rechallenge” kapcsán, és a saját beteganyaguk tapasztalatai alapján az IT újraindítása birtokában még kb. 8 hónapos PFS-időszak várható (27).

Hasonló eredményre jutottak francia szerzők az ATHENA vizsgálatban, egy közel 400 ezres tüdőrákos adatbázisból kiindulva, és 43 359, 2015–2022 között immunterápiában részesülő áttétes/előrehaladott NSCLC-s beteg adatainak feldolgozása kapcsán. A betegek 67%-a férfi, a diagnózis felállításakor a medián életkor 65 év volt. 25,9 hónapos medián követési idő után a pembrolizumab első vonalbeli kezelésével a medián OS 15,7 hónap lett. A multivariációs analízis szerint ezen betegcsoportban számos tényező (férfi nem, férfiaknál a kombinált KT-IT adása, a magasabb életkor, a gyakori hospitalizáció, a rosszabb szocio-ökonómiai státusz, diabétesz fennállta, fájdalomcsillapító-szükséglet stb.) független összefüggést mutatott a rosszabb teljes túléléssel, és érdekes, de érthető módon jobbak voltak a túlélési mutatók a vizsgált

időszak későbbi részében ellátott betegeknel, nyilván egyfajta tanulási folyamatot és már optimális gyógyszer-alkalmazási gyakorlatot feltételezve. A legfontosabb konklúzióként megállapították, hogy a 2 éven túli terápiafolytatás nem járt együtt jobb teljes túléléssel (HR: 0,97, $p=0,95$), mint a fix 2 éves kezelés [28].

Kérdés persze a nem kissejtes tüdődaganatok esetében is, hogy milyen klinikai/radiológiai/biológiai paraméterek alapján lehet nagyobb biztonsággal eldönteni a 2 év utáni IT-kompletálást. Részben erre a kérdésre válaszol Mahiat és munkatársainak tanulmánya. Ők 254, első vonalbeli IT-kezelésben részesülő beteg adatait vizsgálva, 39 betegnél (15%) észleltek 2 éves IT után progressziómentességet (ebből 10 esetben előzetesen oligoprogresszió volt, amit lokális ablatív terápiával sikeresen elláttak), és 31 esetben (79%) hagyták abba a kezelést. 37 betegnél PET-vizsgálatot végeztek, amely 16 esetben (43%) komplett metabolikus választ mutatott. Ezen betegek egyikénél sem tapasztaltak progressziót medián 13 hónapos követési idő alatt. 2 év IT után a 12 hónapos PFS 100% volt komplett PET-remisszió esetén, szemben azon betegek 49%-os értékével, ahol reziduális funkcionális aktivitás mutatkozott ($p=0,00037$) [29].

Részben a fenti kérdésre próbál válaszolni a mindennapos gyakorlat alapján egy ausztrál retrospektív vizsgálat (COPILOT) is. Hat központból 71 beteget azonosítottak, akiknél 2 év után felfüggesztették a pembrolizumab IT-t. A medián életkor 66,0 év volt, a betegek többsége erős dohányos volt, a szövettani minta 73%-ban adenokarcinómát mutatott. 25%-ban volt agyi áttét a diagnózis felállításakor, a $TPS \geq 50\%$ 61%-ban, a KRAS-mutáció 60%-ban volt jelen, és a betegek 24%-a kapott lokális terápiát oligoprogresszió miatt. Medián 38,7 hónap követési idő mellett az objektív válaszadási arány 78,6%, a medián PFS 46,1 hónap lett, és az IT abbahagyása után 28%-ban figyeltek meg progressziót. Magasabb progressziós arány fordult elő alacsony PD-L1-szint, $TPS < 1\%$ esetén (OR: 3,46, $p=0,06$), komplett válaszadás nélkül (OR: 5,06, $p=0,04$) és kezelt oligoprogresszió esetén (OR: 3,11, $p=0,05$). Az IT-felfüggesztés utáni 36 hónapos, mérföldkőnek számító teljes túlélés viszont igen magas, 98,2% volt [30].

Bár természetesen a fenti konklúziókat áttekintve felmerülhet a retrospektív vizsgálatok limitációjának kérdése, azonban tudásunk szerint egyelőre még nem ismertek az ez irányú prospektív vizsgálati eredmények, bár futnak prospektív klinikai vizsgálatok (ld. DICIPIE, SAVE trial), ahol stabil állapotú betegeket randomizálnak az IT-kezelés folytatására, illetve megszakítására (STOP and GO) ezen kérdés eredményesebb megválaszolása céljából [23].

A korábbiakban értelmezett „treatment-free survival” (TFS), azaz kezelésmentes túlélési időket illetően rendelkezésre állnak prospektív vizsgálati következtetések is. A CheckMate 227-es vizsgálatban a randomizációt követő 6. évben a becsült teljes túlélési arány 20% volt a nivolumab plusz ipilimumab, 11% a kemoterápia esetén, és a betegek

13%-a, illetve 2%-a nem kapott már további kezelést. A 6 éves átlagos TFS 12,2 és 5,0 hónap, és a súlyos, kezeléssel összefüggő mellékhatások nélküli 6 éves átlagos TFS 11,6 hónap, illetve 4,8 hónap lettek. S bár nem tudjuk, hogy milyen mértékben történt a kezelés felfüggesztése súlyos szövődmények, betegpreferencia, avagy a 2 éves kezelési időszak eltelte miatt, mégis az adatokból arra lehet következtetni, hogy a kezelés megszakítását magyarázó ok ritkábban volt súlyos mellékhatás, a további kezelést pedig már nem kapó betegek több mint a fele, és az összes beteg közül kb. minden 8. hosszú távú kezelésmentes túlélőnek tekinthető [3].

Nincsenek egyértelmű, prospektív adatok az IT-kezelések reindukciójával kapcsolatban sem. NSCLC esetében az ismert adatok a terápiás válaszarányt legfeljebb 40%-ra becsülik, a PFS is igen eltérő, 1,5 hónap és 8 hónap közötti (egy nagy amerikai adatbázis alapján ez 5,4 hónap), de egyes közlemények tartósabb effektust is leírnak [1, 31]. Reindukció esetén mérlegelni szükséges a rebiopsziát is, az esetleges tumortranszformáció kialakulásának lehetősége miatt, persze figyelembe kell venni a kezelés elhagyása és a progresszió közötti időintervallumot is. Összességében tehát kimondható, hogy NSCLC esetében is mérlegelni kell az IT felfüggesztését 2 év alkalmazást követően, persze figyelembe véve a reziduális tumor meglétét, a toleranciát és a betegpreferenciát is.

Előrehaladott vesesejtes rák

Az orvosi gondolkodásban a melanóma mellett a vesedaganat a másik, leginkább immunogén daganat, hiszen ezen betegcsoportokban várható leginkább spontán daganatregresszió. Az előrehaladott/áttétes vesesejtes daganatok IT-kezelésével is lassan 10 éves tapasztalat áll rendelkezésre, mégis az optimális kezelési időszakról kevés adatot, információt publikáltak [32]. Mindenesetre a CheckMate 214-es vizsgálatban a kezelést nem progresszió miatt befejező betegek között a 2 éves kezelésmentes betegek aránya igen magas, 21% volt (pedig itt már másodvonalbeli ellátásról van szó). Más adatok szintén azt jelzik, hogy ez a kezelésmentes túlélési arány közel 1 éves követésnél akár 60%-os is lehet [32]. Igen érdekes egy II. fázisú vizsgálat, ahol az intermittáló nivolumabkezelés megvalósíthatóságát elemezték 14, már tirozinkináz-gátlóval (TKI) előkezelt áttétes veserákos betegnél. Azok a betegek, akiknél a 12 hetes nivolumab-monoterápia után legalább 10%-os tumorterhelés-csökkenést mutattak, egy kezelésmentes megfigyelési fázisba léptek, és a tumorterhelés legalább 10%-os növekedéséig nem kaptak további IT-t. Bár csak öt beteg felelt meg az intermittáló ICI-kezelési fázisba való belépés kritériumainak, a 48 hetes medián követési idő alatt csak egyetlen beteg kezdte újra a terápiát, míg a többi beteg tartósan progressziómentes maradt [33].

Egy nagy metaanalízisbe 1833, első- vagy másodvonalban IT-kezelt áttétes vesedaganatos beteg adatait vonták be, az összesített ORR-arány 43%-nak mutatkozott, és ez a csak

immunkezelést kapóknál 22%, az IT + TKI kezelésben részesült betegeknél 57% lett. A válaszadó 572 betegből 327-en hagyták abba (különböző okok miatt) az IT-t (11–50 hónap után), és ebből 86-an (26%) tartósan progressziómentesek maradtak. Az összesített TFS-arány 6 és 12 hónap után 35%, illetve 20% lett, és ez az érték a legmagasabbnak a kettős IT-kezelt pácienseknél mutatkozott. Konklúzióként megállapították, hogy az IT felfüggesztése után még várható hosszú távú terápiás effektus, mely tartós hatékonyság leginkább a kettős immunterápia befejezése után áll fenn, és legkevésbé a célzott kezelésekkkel való kombináció esetén mutatkozik [4]. Ennek hátterében az eltérő mechanizmus áll, mivel a kettős ICI-kezelés CTLA-4-komponense a korai T-sejt „priming” során szélesebb és tartósabb antitumor immunválaszt alapoz meg, ami magyarázza a hosszan fennmaradó hatást, míg a TKI-alapú kezelések daganatellenes hatása jobban függ a folyamatos farmakológiai jelenlétől, így felfüggesztés után kevésbé várható hosszan fennmaradó immunmediált kontroll [34, 35].

Fej-nyaki tumorok

Talán ez a negyedik, nagyszámú beteget magában foglaló daganatcsoport, ahol már több éve bevezetésre került a vonalbeli IT. Itt is kérdéses lehet, hogy meddig folytassuk az immunkezelést, itt már figyelembe véve a fej-nyak tumoros betegek sajátos szocioökonómiai státuszát és logisztikai nehézségeit, azonban magas szintű evidencia itt sem áll rendelkezésre. Egy esettanulmány kapcsán írt irodalmi összefoglaló szerint, ha a kezelés hatására komplett remisszió jelentkezik, akkor az IT felfüggesztése után is várható a tartós eredményesség, így ezen betegeknél mindig mérlegelni kell a terápiás szünet bevezetését [36]. A szerzők egy kiújuló orofaringeális karcinóma esetét írtak le, ahol négy ciklus anti-PD-1-monoterápia adását követően teljes remisszió alakult ki, majd a terápiát közel 2 év után abbahagyták. További 3 év követés után sem volt jele a kiújulásnak. Konklúzióként megállapították, hogy a szakirodalomban még található adatokat is értelmezve, a komplett remisszió a terápia leállítását követően tartós betegségkontroll indikátorának tűnik, de minden beteg esetében egyénileg kell döntenie az IT leállításáról vagy folytatásáról [36].

Kolorektális karcinómák

Simmons és munkatársai az MD Anderson Cancer Center adatai alapján 64 MSI-H vastagbélrákban szenvedő olyan beteg adatait tekintették át, akiknél az IT során nem volt progresszió. 48 beteg anti-PD(L)1 kezelést, 16 beteg anti-CTLA-4 kombinációt kapott. Az IT medián időtartama 17,6 hónap volt (volt több mint 4 éves kezelés is), és az IT leállítása utáni 22,6 hónapos medián követési idő után 64 betegből 56-nál (88%) nem észleltek betegségprogressziót. A betegségjellemzők közül a tüdőáttétek jelenléte összefüggött a terápiás szünet utáni kiújulással/progresszióval (OR: 6,1; p=0,04), de az egyidejűleg fennálló ismert mutáció, a tumor oldalisága,

illetve az IT típusa nem mutattak összefüggést a relapszus kockázatával. Ezek a retrospektív adatok arra utalnak, hogy a legtöbb előrehaladott MSI-H vastagbélrákban szenvedő betegnél a betegség nem újul ki a kezelés leállítását követően, függetlenül a kezelés leállításának okától. Hozzá kell tenni, hogy minden olyan betegnél, akiknél kiújult a betegség és újra immunterápiát kaptak, továbbra is tartós tumorremisszió következett be [37].

Egy másik, francia közleményben 976 MSI-H/dMMR kolorektális karcinómás beteg adatainak a feldolgozása kapcsán 137 és 394 olyan pácienset azonosítottak, akiknél a kezelés nem progresszió miatti terminálása 13 hónapon belül (medián: 7 hónap), illetve 2 év elteltével történt. 44 hónapos medián követési idő után a túlélési mutatókban érdemi különbség nem mutatkozott a két csoport között (PFS HR: 0,92, p=0,69 és OS HR: 1,15, p=0,62), így a szerzők felvetették az akár 1 év utáni kezeléscsökkentés lehetőségét, de további megerősítő vizsgálatokat javasoltak. Még megemlítették, hogy később relapszus miatt a kezelést újraindító betegeknél az IT hatásossági aránya 66% volt [38]. Egy másik, nemzetközi felmérés során 757, IT-ben részesült MSI-H/dMMR vastagbél-daganatos beteg kezelési eredményeit dolgozták fel, és azt a következtetést vonták le, hogy a 2 évnél történő terápiafelfüggesztés egy megfelelő terápiás döntés lehet, sőt teljes regresszió esetén még az 1 éves terápiaterminálást is mérlegelni lehet [39].

Egyéb daganatos entitások

A legtöbb más daganatos betegségtípus esetében az IT rutinszerű bevezetése csak pár éve történt meg, így az immunterápia tervezett komplettálásával kapcsolatban kellő mennyiségű adattal, tapasztalattal még nem rendelkezünk. Természetesen más daganatos betegségek esetében is a 2 év utáni „drug holiday” klinikai ellátásba vonását mindig szem előtt kell tartani. Meg kell jegyezni, hogy újabb klinikai vizsgálatok tervezésénél egyes esetekben már megjelenik az a trend – melyben az uroteliális karcinóma úttörőnek tekinthető –, hogy előre meghatározottan 2 évben maximalizálják az IT alkalmazását, mely időtartam már a törzskönyvi előírásokban is megjelenik [40, 41].

ÖSSZEFOGLALÁS

Bár meggyőző adatok elsősorban a melanóma és az NSCLC esetében állnak rendelkezésre, mégis minden más daganatos entitás esetében is az IT 2 éven túli felfüggesztése terápiás/ellátási alternatíva kell, hogy legyen. Azaz előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdőrák és más nem melanóma típusú szolid daganatok esetén, ahol két éves első vonalbeli immunterápia során nem mutatkozik progresszió, a kezelés szüneteltetése egy komoly rizikó nélküli kezelési stratégia a hatásosság szempontjából, melyet a potenciális mellékhatások elkerülése tovább erősít. Áttétes/előrehaladott melanóma esetében ezt a döntést akár egy év után meg lehet tenni, ha teljes regresszió mutatkozik a kezelés

hatására. Persze mindezen döntésekben az onkoteam-megbeszéléseknek megkerülhetetlen szerepe van [42], az onkoteam javasolhatja a kezelés szüneteltetését, de betegre szabott, egyéni elbírálást is mérlegelhet a klinikai lefolyást (pl. előzetes oligoprogresszió) és a radiológiai képkalkotók eredményét (teljes regresszió vs. stabil betegség vs. nagyon lassú progresszió) is figyelembe véve. Természetesen mindig mérlegelni kell a mellékhatásprofil, a toleranciát, a betegség jellegzetességeit, a tumor kiterjedését, a regresszió mértékét és a tapasztalatokat, illetve a betegpreferenciát is. A szüneteltetés feltétele a beteg tájékozott beleegyezése is, aláírással dokumentálva. Rendkívül fontos gyakorlati javaslat, miszerint a beteget már előre fel kell készíteni a kezelés felfüggesztésének a lehetőségére, annak inkább pozitív vetületét hangsúlyozva. Azaz már hónapokkal a kezelés tervezett befejezése előtt szükséges erről egyeztetni a beteggel, hogy ez a terápiás javaslat őt semmiképpen ne érje váratlanul, egyfajta statáriumként. A rákészlés egyébiránt a kezelőorvosnak is segít az érvek és ellenérvek végiggondolásában, a betegnek pedig lehetőséget ad a krónikus betegszerepből való fokozatos kilépésre.

A kezelés abbahagyásakor radiológiai, legalább CT-státuszrögzítés, illetve a legtöbb esetben, FDG-avid daganatok esetében státuszrögzítő PET/CT javasolható, de a komplett remisszió nem mindig feltétel. A felfüggesztéshez továbbá az is szükséges, hogy egy későbbi progresszió esetében ugyanazon immunterápiás készítmény visszaadása külön engedélyeztetés nélkül megtehető legyen. Reindukció esetén szintén onkoteamdöntés szükséges. Az immunterápia abbahagyása, felfüggesztése definíció szerint tekinthető „drug holiday”-nek (az onkológiában ez nem progresszió miatti legalább 56 napos terápiafelfüggesztést jelent), így a reindukció nem tekinthető feltétlenül „off-label” alkalmazásnak. Persze itt még egyszer hangsúlyozni kell, hogy a terápiafelfüggesztés elsődleges racionális oka a krónikus

mellékhatások lehetőségeinek a csökkentése, a betegterhek és a betegre vonatkoztatott financiai toxicitás mérséklése, a gyógyulási esélyek stabilan maradásával.

KLINIKAI GYAKORLATI JAVASLAT

Minden 2 éves (áttétes melanóma esetében komplett remisszió esetében akár 1 éves) immunkezelést elérő onkológiai betegnél onkoteamdöntés szükséges a kezelés folytatásának vagy abbahagyásának a kérdésében (ezt a döntést adott esetben a több centrumban már megalakult immunonkológiai bizottságok is megtehetik). Az alapvető döntési javaslat a kezelés felfüggesztése kell, hogy legyen, de ezen döntés során figyelembe kell venni a válaszreakciót, annak hosszát, a rendelkezésre álló záró (funkcionális) képkalkotás eredményét, a reziduális betegség tényét, az észlelt mellékhatásokat és a beteg fizikai állapotát, komorbiditását és preferenciáját is. Aktív reziduális betegség hiánya, intervenciót igénylő szövődemények ténye és a beteg kérése mindig komoly tényező kell, hogy legyen. A beteg fokozatos pszichés felkészítése a kezelésmentes időszakra rendkívül fontos szempont, gyakorlat kell, hogy legyen. Természetesen akár a magyarországi gyakorlati tapasztalat, akár újabb nemzetközi szakmai javaslatok, prediktív biomarkerek megjelenése felülírhatja, adott esetben súlyozottabbá teheti a terápiafelfüggesztés javaslatát. A terápiás szünetben észlelt progresszió esetén az adott kezelés reindukciója mérlegelendő, javasolható.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton szeretnénk megköszönni az érintett Szakmai Kollégiumi Tagozatok és a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közötti különböző szakmai egyeztetések egyes résztvevőinek az értékes munkáját, kiemelve Dr. Bidló Judit és Dr. Vinciczki Áron segítségét. Szintén köszönjük azoknak a kollégáknak a közreműködését, együtt gondolkodását, akik az elmúlt években a Pécsi Immuno-Onkológiai Napok ebben a témakörben történt előadásainak és megbeszéléseinek aktív résztvevői voltak.

IRODALOM

- Gang X, Yan J, Li X, et al: Immune checkpoint inhibitors rechallenge in non-small cell lung cancer: Current evidence and future directions. *Cancer Lett* 604:217241, 2024
- Iranzo P, Callejo A, Assaf JD, et al: Overview of checkpoint inhibitors mechanism of action: role of immune-related adverse events and their treatment on progression of underlying cancer. *Front Med (Lausanne)* 9:875974, 2022
- Peters S, Regan MM, Paz-Ares LG, et al: Treatment-free survival over 6 years of follow-up in patients with metastatic NSCLC treated with first-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in CheckMate 227 Part 1. *J Thorac Oncol* 20:1505-1516, 2025
- Tzeng A, Tzeng TH, Ornstein MC, et al: Treatment-free survival after discontinuation of immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer* 9:e003473, 2021
- Yin Q, Wu L, Han L, et al: Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol* 14:1167975, 2023
- Dienes T, Horváth O, Géczi L, et al: Az immunellenőrzőpont-gátlók okozta mellékhatások és kezelésük. *Magy Onkol* 63:246-255, 2019

- Barron CC, Stefanova I, Cha Y, et al: Chronic immune-related adverse events in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *J Immunother Cancer* 11:e006500, 2023
- Tong J, Kartolo A, Yeung C, et al: Long-term toxicities of immune checkpoint inhibitor (ICI) in melanoma patients. *Curr Oncol* 29:7953-7963, 2022
- Yang Y, Li L, Tian J, et al: Delayed immune-related adverse events profile associated with immune checkpoint inhibitors: a real-world analysis. *Front Pharmacol* 15:1453429, 2024
- Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al: Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 142:2299-2311, 2020
- Gergely TG, Drobni ZD, Sayour NV, et al: Molecular fingerprints of cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Basic Res Cardiol* 120:187-205, 2025
- Elghawy O, Barsouk A, Sussman JH, et al: Late immune-related adverse events after at least two years of immune checkpoint inhibitor therapy: incidence and association with survival in patients with advanced NSCLC. *JTO Clin Res Rep* 6:100851, 2025
- Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al: Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with

- nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J Clin Oncol* 35:3807-3804, 2017
14. Asher N, Israeli-Weller N, Shapira-Frommer R, et al: Immunotherapy discontinuation in metastatic melanoma: lessons from real-life clinical experience. *Cancers [Basel]* 13:3074, 2021
 15. De Risi I, Sciacovelli AM, Guida M, et al: Checkpoint inhibitors immunotherapy in metastatic melanoma: When to stop treatment? *Biomedicines* 10:2424, 2022
 16. Robert C, Marabelle A, Hershner H, et al: Immunotherapy discontinuation – how, and when? Data from melanoma as a paradigm. *Nat Rev Clin Oncol* 17:707-715, 2020
 17. Jansen Y, van der Veldt AAM, Awadaet G, et al: Anti-PD-1: When to stop treatment. *Curr Oncol Rep* 24:905-915, 2022
 18. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al: ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 31:1435-1448, 2020
 19. Mayer KE, Warburton L, Zaremba A, et al: Survival after cessation of immunotherapies in melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 39:1961-1974, 2025
 20. Amiot M, Mortier L, Dalle S, et al: When to stop immunotherapy for advanced melanoma: the emulated target trials. *EClinicalMedicine* 78:102960, 2024
 21. Lallas K, Chatziioannou E, Durak D, et al: Discontinuation of immune checkpoint inhibitors for reasons other than disease progression and the impact on relapse and survival of advanced melanoma patients. A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 16:1524945, 2025
 22. Pala L, Pagan E, Sala I, et al: Outcomes of patients with advanced solid tumors who discontinued immune-checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 73:102681, 2024
 23. Putzu C, Canova S, Paliogiannis P, et al: Duration of immunotherapy in non-small cell lung cancer survivors: a lifelong commitment? *Cancers [Basel]* 15:689, 2023
 24. West HJ: Clinical decision-making in the real world—the perfect as the enemy of the good. *JAMA Oncol* 9:1082, 2023
 25. Friedlaender A, Kim C, Addeo A, et al: Rethinking the optimal duration of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer throughout the COVID-19 pandemic. *Front Oncol* 10:862, 2020
 26. Hui W, Li W, Song R, et al: Time-dependent efficacy analysis of first-line immunotherapies for advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 24:684, 2024
 27. Sun L, Bleiberg B, Hwang WT, et al: Association between duration of immunotherapy and overall survival in advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 9:1075-1082, 2023
 28. Rousseau A, Michiels S, Simon-Tillaux N, et al: Impact of pembrolizumab treatment duration on overall survival and prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 43:100970, 2024
 29. Mahiat C, Cadranet J, Métey C, et al: Management of non-small cell lung cancer after 2 years of immunotherapy. *Respir Med Res* 87:101169, 2025
 30. Fantoni A, Warburton L, Solomon B, et al: Completion of pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer—real world outcomes after two years of therapy (COPILOT). *Clin Lung Cancer* 25:449-459, 2024
 31. Tompkins WP, Hwang WT, Yang YX, et al: Brief Report: Second-line treatment outcomes in patients with advanced NSCLC previously treated with first-line immunotherapy regimens. *Clin Lung Cancer* 24:558-562.e2, 2023
 32. Singla N, Freifeld Y, Ghandour RA, et al: Rational approaches to treatment duration with immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Focus* 6:31-33, 2020
 33. Ornstein MC, Wood LS, Hobbs BP, et al: A phase II trial of intermittent nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who have received prior anti-angiogenic therapy. *J Immunother Cancer* 7:127, 2019
 34. Buchbinder EI, Desai A: CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 39:98-106, 2016
 35. Maráz A, Varga L, Küronya Zs: Az immunkezelés eredményességét javító lehetőségek, fókuszban a célzott terápiák. *Magy Onkol* 63:209-216, 2019
 36. Stöth M, Meyer T, Gehrke T, et al: Discontinuation of anti programmed cell death protein 1 immune checkpoint inhibition after complete remission in head and neck squamous cell carcinoma: A case report and literature review. *Oncol Lett* 26:489, 2023
 37. Simmons K, Thomas JV, Ludford K, et al: Sustained disease control in immune checkpoint blockade responders with microsatellite instability-high colorectal cancer after treatment termination. *Cancer Res Commun* 3:2510-2517, 2023
 38. Taieb J, Ambrosini M, Alouani E, et al: Early treatment discontinuation in patients with deficient mismatch repair or microsatellite instability high metastatic colorectal cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 13:e010424, 2025
 39. Margalit O, Stemmer A, Chapin WJ, et al: Duration of immunotherapy in dMMR/MSI-H metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 212:114336, 2024
 40. Powles T, Szabados B, Puente J, et al: Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 389:2236-2248, 2023
 41. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al: Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in previously untreated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 390:121-134, 2024
 42. Mangel LC, Kövér E, Pécsi B, et al: The initiation of the second-step interdisciplinary tumor board discussion and its impact on treatment decision. Retrospective data analysis of 12 years' experience in a tertiary oncology center. *Front Oncol* 15:1553874, 2025