

Onkológia & Hematológia

AZ ONCOLOGY FOLYÓIRAT MAGYAR NYELVŰ KIADÁSA

- 207 A prosztatarákos betegek sebészeti kezelésének speciális szempontjai a COVID-19-járvány alatt**

Judd W. Moul, Andrew Chang és Brant A. Inman

- 216 Fejlődés a krízis idején**

David R. Gandara

- 222 A jelenlegi ismereteink és új terápiás irányvonalak cholangiocarcinoma esetén**

Milind Javle

- 225 A prosztatarák szövettani és molekuláris klasszifikációja, tünetei, diagnosztizálása, modern kezelése, rákossejtek szerepe a kialakulásában. II. rész.**

Gulya Ernő, Gődény Mária, Kovács Róbert, Romics Imre, Szilvási István, Tóth József, Wirth Kálmán

- 236 Adjuváns kezelés melanomában**

Danyi Tímea, Liskay Gabriella

- 238 Kommunikáció az onkológiában: az orvoslás és a gyógyítás közötti különbség**

Szántó István

- 241 Új lehetőségek a PNH kezelésében**

Bodó Imre

- 246 Tüdődaganatok, lázas neutropenia és COVID-19: szemelvények egy rendhagyó pulmonológiai kongresszusról**

- 250 Újdonságok az emlődaganatos terápiák terén**

- 252 Áttétes kolorektális daganatok konverziós terápiája – lehetőség a kuratív kezelésre**

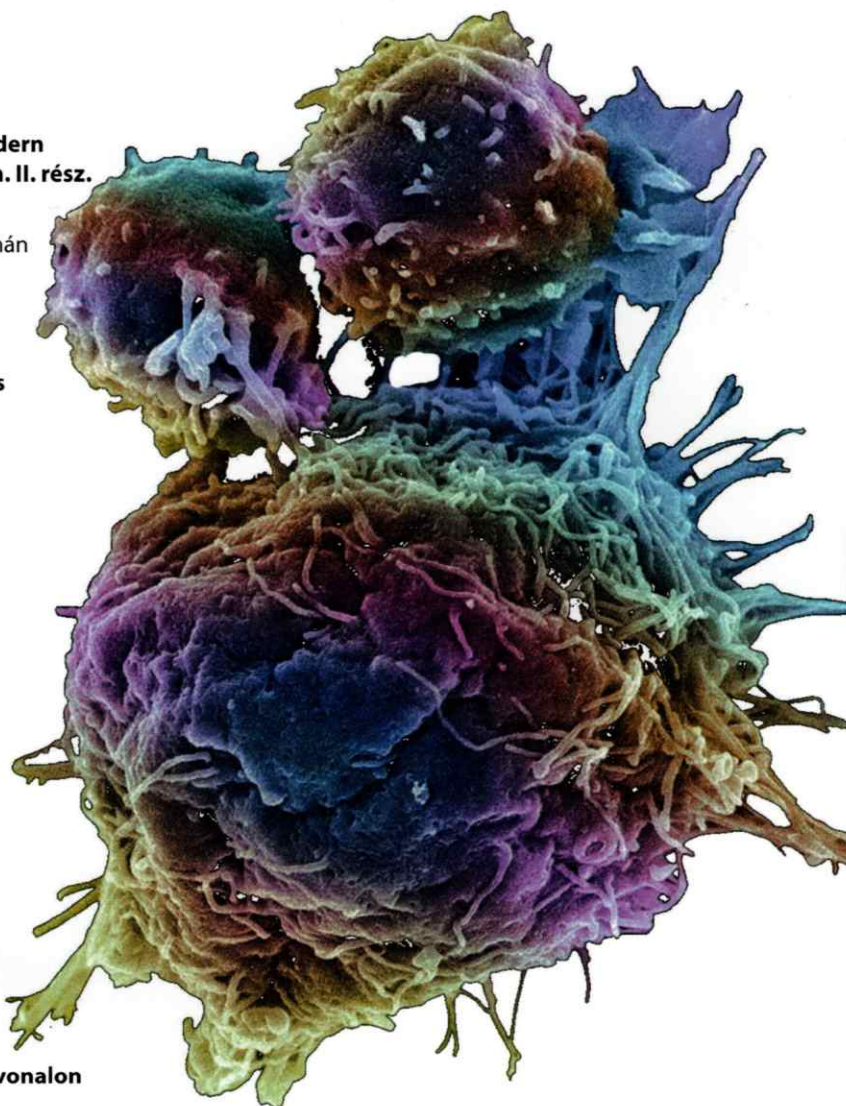
- 254 Beszámoló a leghosszabb követési adatokról pembrolizumabbal**

- 257 Előrehaladott prosztatarák. Hogyan léphetünk előre a kezelésben?**

- 261 Élet a vírusokon túl: kerekasztal-beszélgetés az invazív gombainfekciókról**

- 262 A kezelési kontinuum kiterjesztése a második vonalon túlra metasztatikus kolorektális rákba**

Emlőrákos beteg visceralis krízisének sikeres kezelése a CDK4/6-gátló palbociklib és fulvestrant kombinációjával



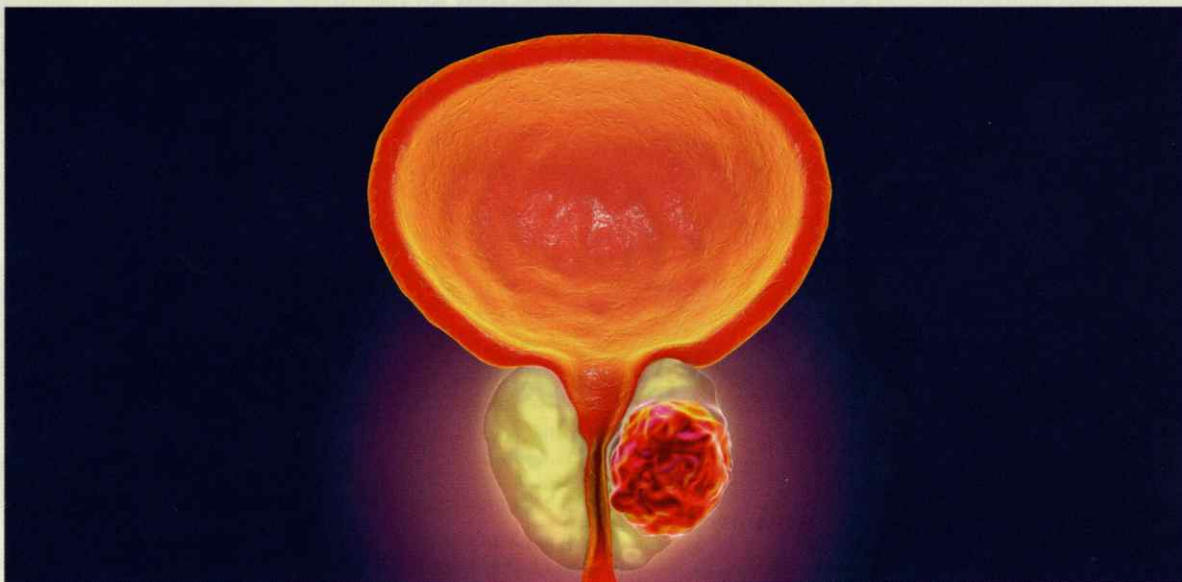
207 A prosztatarákos betegek sebészeti kezelésének speciális szempontjai a COVID-19-járvány alatt: rövid összefoglaló a Duke Cancer Institute kezdeti tapasztalatairól
Judd W. Moul, MD, FACS, Andrew Chang, MD és Brant A. Inman, MD

216 Fejlődés a krízis idején
David R. Gandara, MD

222 A jelenlegi ismereteink és új terápiás irányvonalak cholangiocarcinoma esetén
Milind Javle, MD

225 A prosztatarák szövettani és molekuláris klasszifikációja, tünetei, diagnosztizálása, modern kezelése, rákössejtek szerepe a kialakulásában. II. rész.
Gulya Ernő dr. PhD, Gődény Mária prof. dr., Kovács Róbert dr., Romics Imre prof. dr., Szilvási István prof. dr., Tóth József prof. dr., Wirth Kálmán dr.

233 Emlőrákos beteg visceralis krízisének sikeres kezelése a CDK4/6-gátló palbociklib és fulvestrant kombinációjával
Pikó Béla dr., Tasnádi Tünde dr., Liechtenstein-Zábrák József dr., Veréb Blanka dr., Laczó Ibolya dr., Bassam Ali dr., Marik László dr., Csikósne Mácsok Erzsébet, Szabó Anita



Kiadja: a Rosegger Kft. a Promenade Kiadói csoport tagja.

Lapigazgató: Veress Pálma

Cím: 1037 Budapest, Montevideo u. 7., **Postacím:** 1300 Budapest, Pf. 176.

E-mail: repcio@promenade.hu

Felelős kiadó: a Rosegger Kft. igazgatója

Key account manager: Pereszteghy Ildikó, 06-70 328-7144,

pereszteghy.ildiko@promenade.hu

Print manager: Gyarmati Edina, 06-70 427-5086, gyarmati.edina@promenade.hu

Marketingasszisztens: Sali Szimonetta, 06-70 620 4950, sali.szimonetta@promenade.hu

Tördelőszerkesztő: Kónya Erika, konya.erika@promenade.hu

Nyomdai munkák: Reálpress Kft. Felelős vezető: Szlabik Ottó

Példányszám: 1300 db

A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

©2020 Rosegger Kft.

A közlemények eredeti megjelenési helye az Oncology folyóirat.

©2020 United Business Media Medica LLC.

A közlemények magyar kiadása az UBM Medica LLC kizárólagos engedélyével készül.

Minden jog fenntartva. All rights reserved.

ISSN 2559-8066

Beszámoló a leghosszabb követési adatokról pembrolizumabbal

Az ESMO (European Society for Medical Oncology) kongresszusa Európa legnagyobb platformja az onkológiában érdekelt számára. Idén az egész világot érintő COVID-19-járvány miatt – a legtöbb kongresszushoz hasonlóan – ezt a konferenciát is virtuális formában rendezték meg. A 2020-as online ESMO-kongresszus ígéretes új fejlesztéseket mutatott be a malignus betegek ellátásának javítása érdekében. Ezek egyike a PD-L1-gátló pembrolizumab, amellyel közel 1200 klinikai vizsgálat történt, vagy zajlik, csaknem 30 tumortípusban. Az engedélyezett indikációkban történt klinikai vizsgálatok 4-5 éves túlélési adatait prezentálták. Az alábbi összefoglalóban a pembrolizumab azon hosszú távú követésének eredményeiről lesz szó, amelyet az idei ESMO-n mutattak be.

Abstract #915MO

A KEYNOTE-048 (KN-048) egy III. fázisú, randomizált, nyílt, 3 karú vizsgálat volt, amely a pembrolizumab és a pembrolizumab + kemoterápia kombináció biztonságosságát és hatásosságát értékelte, összehasonlítva az EXTREME-protokoll szerinti standarddal a recidív/metasztázisú fej-nyaki laphámkarcinóma elsővonalas kezelésében. A második interim és a végső analízis korábbi eredményeit 2018-ban az ESMO-n és 2019-ben az ASCO-n már bemutatták, illetve később megjelent a The Lancetben is.

A studyba szájüregi, oropharyngealis, hypopharyngealis és gégerákos betegek kerülhettek randomizálásra, akik betegsége lokális kezelésre alkalmatlan. A tanulmány a két kijelölt elsődleges végpontot, a teljes túlélést (OS) és a progressziómentes túlélést (PFS) értékelte a kombinált positive score (CPS) ≥ 20 , CPS ≥ 1 csoportokban és a teljes populációban. További alcsoportanalízist végeztek a PD-L1-státusz és a szájüregi lokalizációjú rákok HPV-(p16) státusza alapján. Stratifikáló tényező volt a PD-L1-pozitív alcsoportban, hogy a TPS kisebb vagy nagyobb volt-e, mint 50%. Azok a betegek, akiket nem az EXTREME-protokoll sze-

rinti kemoterápiás karba randomizáltak, 3 hetente kaptak 200 mg fix dózisú pembrolizumabinfúziót monoterápiában, vagy (5 fluorouracil + ciszplatint vagy carboplatin) kemoterápiával kombinálva maximum 35 ciklusban.

Az elemzések kimutatták, hogy a PD-L1 CPS ≥ 20 és CPS ≥ 1 populációkban a pembrolizumabkezelés magasabb OS-értéket eredményezett, valamint a teljes populációban az OS non-inferiornak bizonyult. Lényegesen hosszabb volt a terápiás válasz időtartama (DOR) a pembrolizumabkaron, és kedvezőbb a biztonságossági profil az EXTREME-protokollal összehasonlítva. Az eredmények alapján a PD-L1 CPS ≥ 20 és CPS ≥ 1 , valamint a teljes populációban a kemoterápiával kombinált pembrolizumab esetén magasabb volt az OS-érték, kemoterápiával való kombinációban hosszabb volt a DOR az EXTREME-rezsim szerinti kezeléshez hasonló biztonságossági profil mellett. A hosszú távú követési adatok megerősítették a statisztikailag szignifikáns OS-javulást az EXTREME-protokollhoz képest a PD-L1 CPS ≥ 20 és CPS ≥ 1 populációkban, valamint a kemoterápiával kombinálva (szintén az EXTREME-rezsimhez viszonyítva) a CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 és a teljes populáció-

ban. Pl. 4 évnél a pembrolizumabbal kezelt karon észlelt túlélés több mint kétszerese volt az EXTREME-protokollhoz képest a CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 és a teljes populációban. Ugyanekkor kemoterápiás kombinációban az EXTREME-rezsim szerint kezeltkezők viszonyítva több mint négyszeresére növelte az OS-t a CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 és a teljes populációban. Bizonyítást nyert az is, hogy a DOR és a biztonságosság a pembrolizumab monoterápiás, vagy a kemoterápiával kombinált kezeléseknél is meghaladja az EXTREME-protokoll esetén mérhető. Azoknál a betegeknél, akik pembrolizumabra reagáltak, a DOR több mint 23 hónap volt.

A KN-048-study hosszú távú követési adatai tovább erősítik a pembrolizumab ajánlását az R/M HNSCC elsővonalas terápiájában.

Abstract #LBA46

A KEYNOTE-054- (KN-054) vizsgálatot az EORTC regisztrálta és vezette (1325-MG). Az elrendezése szerint placebokontrollált, kettős vak, III. fázisú vizsgálatban, magas kockázatú III.A-B-C stádiumú melanomás betegek resezekció vagy nyirokcsomó-disszekció utáni, adjuváns kezelési adatait dolgozták fel. Az elsődleges végpont a recidívamentes túlélés (RFS) volt. 2015. augusztus és 2016. november között 23 ország 123 centrumában 1019 beteg kapott 3 hetente 200 mg fix dózisú pembrolizumabinfúziót (515) vagy placebo (505) 18 ciklusban, azaz 1 évig (vagy toxicitásig, illetve recidíváig), III. stádiumú betegség teljes nyirokcsomó-disszekciója után. További alcsoportanalíziseket is végeztek PD-L1-, BRAF-V600-státusz és AJCC7-, AJCC8-stádiumok szerint.

A pembrolizumabbal kezelték közül 72 (14,1%) míg a placebokaron levő be-

ÚJRADEFINIÁLTUK A TÚLÉLÉSI ESÉLYEKET. MÉG TÖBB INDIKÁCIÓBAN.



KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

25 mg/ml (100 mg/4 ml) koncentrációjú oldatban 150 mg-os injekciós palackokban.

25 mg/ml (100 mg/4 ml) koncentrátum oldatos infúzióhoz

Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), adagolásra és alkalmazásra (4.2), ill. a figyelmeztetésekre (4.4)!



MSD

MSD Pharma Hungary Kft.

1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 8., Telefon: 06-1-888-5300,
Fax: 06-1-888-5388, hungary_msd@merck.com

Lezárás dátuma: 2020. június 18.,
HU-KEY-00128

tegek közül 11 (2,2%) fejezte be idő előtt a klinikai vizsgálatot mellékhatások miatt. Recidíva a pembrolizumabkezelés közben 109 (21,4%), a placebo-karon 179 (35,7%) betegnél jelent meg – magával vonva a vizsgálatból történő kivonást. Az 1 éves kezelést az immunterápiás csoportban 297 (58,3%), a placebo csoportban 300 (59,8%) alany teljesítette. A medián követési idő 36,6 (35–40,2) hónap volt. A hosszú követési idő alatti tapasztalatok bizonyították a recidívamentes túlélés meghosszabbodását a pembrolizumabkezelés hatására: a két csoport közötti PFS-különbség az 1 évnél 15%-ról a 2. évre 20%-ra emelkedett, a 3 éves RFS-átlag 63,7% lett a placebo-karon elért 44,1%-hoz képest (HR: 0,56; 95% CI: 0,47–0,68). A PD-L1-pozitív alcsoporthoz pedig HR: 0,57; 99% CI: 0,43–0,74). A terápiás haszon konzisztens volt a (PD-L1-, BRAF-státusz és AJCC7-8-stádium szerinti) alcsoporthoz.

A 3 éves FU-adatok alapján, III. stádiumú magas kockázatú, de nem metasztatikus, reszekált melanoma esetén az adjuváns pembrolizumabkezelés tartós és jelentős javulást eredményezett a recidívamentes túlélésben. A KN-054 hosszú távú követési adatai tovább erősítik a pembrolizumab ajánlását az előrehaladott melanoma posztoperatív, adjuváns terápiájában.

Abstract #LBA51

A KEYNOTE-024- (KN-024-) vizsgálatban 305 randomizált beteg 5 éves túlélési adatait dolgozták fel. A studyba olyan, még kezeletlen, metasztatikus (IV. stádium), nem kissejtes tüdőrákos betegeket vontak be, akik EGFR/ALK-negatív, PD-L1-pozitív tumora TPS $\geq$ 50% volt. Ez volt az első olyan III. fázisú trial, amely bizonyította az elsővonalas immunterápia hatásosságát metasztatikus PD-L1-pozitív NSCLC elsővonalas kezelésével. Ennek a fontosságát kiemeli, hogy világszerte még mindig a tüdőrák a leggyakoribb ma-

linus daganat, és pl. az USA-ban 2008–2014 közt kezelt betegek 5 éves túlélése csak 5% körül volt.

A vizsgálati karba került betegek max. 35 ciklus elsővonalas, 200 mg fix dózisú pembrolizumab-monoterápiát kaptak, míg a kontrollkar betegei 4-6 ciklus platinabázisú kemoterápiát. Itt pemetrexed-, paclitaxel- vagy gemcitabinkezelést kombináltak cisplatinnal vagy carboplatinval. A több ciklus kemoterápia ellenére bekövetkező progresszió esetén a másik karra történő crossover lehetséges volt. A max. 2 évre tervezett pembrolizumabkezelést (154 beteg került a vizsgálati karba) csak 34 alany teljesítette, 120 beteget idő előtt kellett kivonni a vizsgálatból. A kemoterápiás karon is 121 beteg esett ki időközben a vizsgálatból: csak 29-en tudták befejezni a kezelést. Az adatok 3 éves lezárásakor 18/39 beteg (46%) élt progresszió és/vagy további onkoterápia nélkül. A pembrolizumabkezelés befejezése utáni OS esetükben 81% lett (OR: 82%). A terápiával összefüggő mellékhatások incidenciája alacsonyabb volt a pembrolizumabbal kezelt esetekben, mint a kemoterápiás csoportban. Grade 3-5 adverz esemény alig fordult elő. Mindkét vizsgálati karban az idővel csökkent a mellékhatások aránya, amely a pembrolizumabos karon átlag 76,6%, a kemoterápia mellett átlagosan 90% volt. A betegség progressziója esetén újraindított pembrolizumabkezeléssel is tapasztalható volt tumorkontroll. Azoknál a betegeknél, akik teljesítették a tervezett 35 (2 év) pembrolizumabciklust, sokkal hosszabb túlélést (OS) értek el: a medián OS 26,3 hónap volt az immunterápiás, és 13,4 hónap a kemoterápiás karon (HR=0,62; 95% CI: 0,48–0,81): a két évig kezelt (39/154) betegek 81,4%-a az 5. évben még életben volt, és csaknem az esetek felénél (46%) nem volt szükség újabb onkológiai kezelés indítására.

A hatásosság és biztonságosság vonatkozásában az 5 éves követési ada-

tok igen meggyőzőek a progressziómentes túlélést (elsődleges végpont) és az átlagos túlélést (másodlagos végpont) illetően is. PFS: HR: 0,50 (95% CI: 0,37–0,68; $p<0,001$), illetve OS: HR: 0,60 (95% CI: 0,41–0,89; $p=0,005$). Bár 66% volt a crossoverráta, az 5 éves túlélés nagyjából a duplája volt a pembrolizumabkaron (31,9%), mint a kemoterápiás csoportban (16,3%). A terápiás válasz átlaga (DOR) 29,1 (2,2–60,8+) hónapnak adódott, amely csaknem az ötszöröse a kemoterápia válaszátlának, amely 6,3 (3,1–52,4) hónap volt.

A leghosszabb követésű, III. fázisú tüdőrákos immunterápiás vizsgálatot az ESMO-n 2016-ban prezentálták. A pembrolizumabkezelés hatásossága az NSCLC elsővonalas kezelésében azóta megváltoztatta a terápiás gyakorlatot.

A KN-024-vizsgálat megerősíti a KEYNOTE-001 study 5 éves túlélési eredményeit, ahol az egykarú vizsgálatban szintén korábban előkezeletlen betegek kaptak pembrolizumab-monoterápiát. A KN-024 study hosszú távú követési adatai tovább erősítik a pembrolizumab ajánlását az áttétes NSCLC elsővonalas terápiájában.

Szekanecz Éva dr., PhD
DEOEC Onkológia Klinika

IRODALOM

- Greil R, et al. Presented at ESMO 2020. Abstract 915MO. Greil R, et al. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/long-term-outcomes-from-keynote-048-pembrolizumab-pembro-alone-or-with-chemotherapy-pembro-c-vs-extreme-e-as-first-line-1l-therapy-for-rec>
- Alexander Eggermont Presented at ESMO 2020. Abstract LBA46 <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/pembrolizumab-versus-placebo-after-complete-resection-of-high-risk-stage-iii-melanoma-final-results-regarding-distant-metastasis-free-survival-fro>
- Julie Brahmer Presented at ESMO 2020 Abstract LBA51 <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/keynote-024-5-year-os-update-first-line-1l-pembrolizumab-pembro-vs-platinum-based-chemotherapy-chemo-in-patients-pts-with-metastatic-nscl>