

A kemoterápia és az immunterápia kombinálásának előnyei, avagy „Valóban tönkreteszi a kemoterápia az immunrendszert?”

KOCSIS JUDIT

Bács-Kiskun Megyei Kórház, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét

Levelezési cím:

Dr. Kocsis Judit, Bács-Kiskun Megyei Kórház, Onkoradiológiai Központ, 6000 Kecskemét, Nyíri út 38., tel.: 0676-516719, e-mail: kocsisj@kkm.hu

Közlésre érkezett:

2019. június 10.

Elfogadva:

2019. július 15.

A szisztémás daganatellenes kezelések terén az utóbbi években az immunonkológiai készítmények egyre szélesebb körű alkalmazása jelenti a legnagyobb fejlődést. Ezzel párhuzamosan többször megjelentek olyan hírek, melyek szerint a hagyományos kemoterápia kiszorul a terápiás eszköztárból, sőt laikus körökből nemegyszer értesülhetünk arról, hogy a kemoterápia kifejezetten káros a betegek számára. A jelen közlemény e téves állításokat hivatott cáfolni. A cikk rávilágít arra, hogy a kemoterápiás szereknek is jelentős immunmoduláló hatásai vannak. A kemoterápia a legrégebb óta alkalmazott szisztémás daganatellenes kezelés. Hatásait és mellékhatásait a klinikai onkológusok jól ismerik, jelenleg is számos olyan daganat van, melynek gyógyításában és kezelésében a kemoterápia kiemelt jelentőséggel bír. A tumorsejtosztódást gátló és daganatsejt-pusztító hatás, valamint a különböző immunmoduláns hatások együttesen kifejezetten alkalmassá teszik a kemoterápiás szereket az immunonkológiai készítményekkel való kombinálásra. Már napjainkban is több bizonyítékát látjuk ennek a szinergikus hatásnak. A folyamatban lévő és tervezés alatt álló vizsgálatok feladata eldönteni, hogy a számtalan kombinációs lehetőség közül melyik, milyen dózisban és sorrendben adja a legoptimálisabb eredményt. *Magy Onkol 63:202-207, 2019*

In recent years widespread use of immuno-oncology drugs are in the focus of modern systemic anticancer therapies. Parallel to the evolving role of immune checkpoint inhibitors many people believe that using chemotherapy is coming to an end. Moreover laymen opinions are being communicated about the detrimental role of chemotherapy. The aim of this article is to dissolve this misbelief. The manuscript details the immunomodulatory effects of chemotherapy. Having the ability to stop division of cancer cells and kill them together with immunomodulatory effects, chemotherapy is an ideal partner for combination with immune checkpoint inhibitors. There is increasing number of evidence for synergistic effect between chemotherapy and immuno-oncology drugs. Ongoing and future clinical trials will determine the optimal combinations.

*Kocsis J. Benefits of combining chemotherapy with immuno-oncology therapies or „Is it true that chemotherapy destroys the immune system?” *Magy Onkol 63:202-207, 2019**

Keywords: chemotherapy, immune system, immune modulator, immune checkpoint inhibitor, metronomic chemotherapy

Kulcsszavak: kemoterápia, citosztatikus kezelés, immunrendszer, immunellenőrzőpont-gátló, immunmoduláns hatás, metronomikus kemoterápia

Rövidítések:

APC: antigénprezentáló sejt, **DAMP:** damage-associated molecular pattern, **ICD:** immunogén sejthalál (immunogenic cell death), **IFN:** interferon, **MDSC:** mieloid eredetű szuppresszor sejt, **MKT:** metronomikus kemoterápia, **MTD:** maximálisan tolerálható dózis, **NK-sejt:** természetes ölósejt (natural killer cell), **PD-L1:** programmed death ligand 1, **TLR:** toll like receptor, **TRAIL:** tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, **Treg:** regulátor T-sejt

BEVEZETÉS

Az onkológiai és hematológiai gyakorlatban a legrégebb óta alkalmazott és legszélesebb körben elterjedt szisztémás kezelés a kemoterápia. Az egyes készítmények, illetve azok kombinációinak alkalmazását több évtizedes empiria alapozza meg, s ha nem is előzte meg annak idején regisztrációjukat a maihoz hasonló szintű fázis III-as klinikai vizsgálatok sorozata, az újabb daganatellenes készítmények fejlesztése során a standard kezelést képezik. A mai napig számos olyan szolid és hematológiai daganat van, ahol az önmagában alkalmazott kemoterápiás protokoll vezet gyógyuláshoz vagy tartós remisszióhoz. Mindezek ellenére nagyon sok a tévhit a kemoterápiás kezeléssel kapcsolatban. Nemcsak a laikusok hangoztatják jól értesülten a kemoterápia ártalmas, immunrendszert tönkretévő hatását, hanem szakmabéliek, egészségügyi dolgozók esetében is előfordul, hogy a pácienseket az onkoteam által javasolt kemoterápiás kezeléstről lebeszéljük. Feltételezhető, hogy ilyen cselekedetek mögött a klinikai onkológia nem kellő ismerete áll. Nagy szükség lenne széles körű, megfelelő ismeretterjesztésre.

A célzott vagy ún. biológiai terápiák, majd az utóbbi években az immunonkológiai kezelések megjelenése újabb kemoterápia-ellenes hullámokat generált, sokan már a kemoterápia teljes megszüntetését vizionálták. De nem így lett, sőt az immunonkológia fejlődésével párhuzamosan egyre több ismeret kezdett összegyűlni a hagyományos daganatellenes kezelésekről, így a kemoterápia és a radioterápia immunrendszerre kifejtett hatásairól. Ma már tudjuk, hogy a direkt sejtosztódást gátló és sejtpusztító hatáson túl számtalan olyan képessége van az egyes citosztatikus szereknek, ami direkt vagy indirekt módon az immunrendszert befolyásolja. Ezek az ún. immunmoduláns hatások komoly szerepet játszanak a daganatellenes hatás kialakulásában. Ez képezi az alapját a kemoterápia és az immunonkológiai kezelések kombinációjának.

AZ EGYES CITOSZTATIKUS SZEREK IMMUNMODULÁNS HATÁSAI

A klasszikus kemoterápiás szerek eltérő szerkezetű és hatásmechanizmusú készítmények, közös vonásuk, hogy a gyorsan proliferáló sejtek osztódását gátolják. Ez az elsődleges alapja

a daganatellenes hatásnak. Ugyanakkor számos nem dagana-tos, proliferáló sejtre is hatnak, többek között az immunrendszer sejtjeire. Régebben azt gondoltuk, hogy ez kifejezetten káros, hiszen ezáltal immunszupprimált állapot alakul ki. Ma már tudjuk, hogy sok kedvező immunmoduláns hatás is fellép a kemoterápiás kezelés során. Számos megfigyelés igazolja, hogy ha a citosztatikus és citotoxikus szereket ép immunrendszerű, ún. immunkompetens egyének (vagy állatmodellek esetén állatok) kapják, jóval hatékonyabb tumorelles hatást lehet kiváltani, mint immunhiányos szervezetben (1, 2). Itt kell definiálni az immunogén sejthalál (immunogenic cell death, ICD) fogalmát, ami olyan reguláris sejthalált jelent, amely – immunkompetens egyénben – a pusztuló sejtekhez asszociált antigének ellen adaptív immunválasz aktiválásával jár. A folyamat fő triggerei a haldokló sejtből térben és időben meghatározott módon felszabaduló veszélyszignáljelek (DAMP, damage-associated molecular pattern) (3). Mai ismereteink szerint a daganatellenes kezelésekről csak kis része képes ilyen önmagában kiváltani, ide tartozik a sugárkezelés bizonyos formája, a fotodinámiai kezelés, az onkolitikus vírusok, néhány célzott terápia, a citosztatikumok közül pedig a doxorubicin, mitoxantron, oxaliplatin és ciklofoszfamid (4).

A továbbiakban az egyes citosztatikus szerek csoportjainak főbb immunmoduláló hatásait részletezi a közlemény.

Alkilálók, platinaszármazékok

Az alkilálószerkek közül a ciklofoszfamid immunmoduláns hatásai a legismertebbek. Nem véletlen, hogy alacsony dózisban autoimmun kórképek kezelésére is régóta alkalmazzzák. Immunogén sejthalál kiváltására képes a daganatsejtekben. Nagy dózisban adagolva jelentős a mieloszuppresszív hatás. A legkedvezőbb, immunrendszert módosító hatások alacsony, metronomikus adagolással érhetők el, napi 100 mg orális készítménnyel a regulátor T-sejtek (Treg) számának szignifikáns csökkenése, az NK-sejtek és T-sejtek aktivitásának fokozódása figyelhető meg, azonban a dózis megduplázásával már valamennyi limfocita száma csökkenést mutatott (5). A ciklofoszfamid immunmoduláns hatása a daganat típusától is függ, pl. a Treg-szám csökkenését emlő- és vastagbél-daganatokban ki lehetett mutatni, de melanómában nem (6).

A dakarbazin humán melanóma-sejtvonalon az NKG2D receptor upregulációját, NK-sejt-aktivációt vált ki, emellett az IFN- γ -termelés fokozódását is megfigyelték, utóbbi a daganatsejtek MHC-I-expressziójának fokozódásához vezet (7).

A platinaszármazékok közül a ciszplatin immunhatásairól áll rendelkezésre bővebb információ. Dózistól és daganattípustól függően a hatás lehet immunstimuláns és immunszuppresszáns. Utóbbira példa, hogy fej-nyaki tumorokban standard dózisban a tumorsejteken PD-L1-upregulációt (8), illetve az IFN- γ -termelés szignifikáns csökkenését (9) figyelték meg. Petefészek-daganat ciszplatinkezelése során az NK-sejtek citotoxicitásának csökkenését írták le (10). Az immunstimuláns hatások közé tartozik az MHC-I-expresszió

fokozása az antigénprezentáló sejteken, az effektor sejtek jelenlétének és proliferációjának fokozása, valamint a tumor környezetében lévő mieloid eredetű szuppresszor-sejtek (MDSC) és Treg-sejtek downregulációja [11, 12].

A ciszplatin és oxaliplatin hasonló szerkezetűek, hasonlóképp DNS-károsítás révén okoznak tumorsejt-apoptózist. Immunogén sejthalál tekintetében mégis alapvetően különböznek egymástól [13]. A különbség elsősorban abból adódik, hogy ciszplatinkezelés során nem következik be kalretikulin-expozíció/felszabadulás, ami a fent részletezett ICD folyamat kulcsfontosságú lépése, és emiatt marad el az immunaktiváció. Az oxaliplatin képes az antraciklinekhez hasonló immunogén sejthalál kiváltására. Humán kolorektális tumorvonalat egerekbe implantálva immunogén apoptózist lehetett kiváltani oxaliplatinnal, de csak ép immunrendszerrel rendelkező állatokban, funkcionáló TLR4 (toll like receptor 4) jelenlétében. Ez a hatás ciszplatinnal nem volt kiváltható [14]. Az oxaliplatin tumorelles immunaktiváló hatását bizonyítja az is, hogy mutáns (nem funkcionáló) TLR4 allél esetén áttétes kolorektális tumoros betegek körében rosszabb progressziómentes túlélést figyeltek meg oxaliplatin alapú kezelés mellett [14].

Topoizomerázgátlók

Az antraciklinek egyik fő daganatellenes hatása, a DNS-károsító hatás mellett, hogy immunogén sejthalál kiváltására képesek, a fentebb már részletezett módon. A többi apoptózisindukáló kemoterápiás kezeléssel vagy célzott terápiával szemben, az antraciklin (és oxaliplatin) okozta sejtpusztulás során a tumorsejtek felszínén preapoptotikus kalretikulin-expozíció indukálódik [15] egy komplex szignáltranszdukciós úton. A kalretikulin egyéb stresszmolekulákkal együtt a dendritikus sejtek felé történő prezentációt követően sejt tumorelles választ vált ki. Immunogén sejthalál mellett az antraciklinek a vírusfertőzések által kiváltott immunválaszhoz hasonlóképpen képesek provokálni, ez többek között IFN-indukcióval jár [16]. Emlőrákos egérmodellben a doxorubicin szelektíven csökkentette az immunosupprimáló sejtek (MDSC) számát a lépben, tumorszövetben és keringésben, ami potenciálisan fokozza a celluláris tumorelles immunválaszt [17].

A topoizomeráz-I-gátlók immunmoduláló hatásáról jóval kevesebb ismeret áll rendelkezésre, ezek is *in vitro* tumormodellekből származnak. Irinotekánkezelés mellett DAMP-upregulációt írtak le, ami dendritikus sejtek aktiválásán keresztül tumorelles gyulladáshoz vezet indukált [18]. Melanómamodellben a tumorsejtek tumorspecifikus antigén upregulációját írták le irinotekán-, illetve topotekánkezelés hatására, ami a T-limfociták daganatfelismerését és a T-sejtes immunválasz fokozódását váltotta ki [19].

Mikrotubulus-gátlók

A taxánok leggyakoribb mellékhatása a leukopénia. Sok esetben mind a neutrofil-, mind a limfocitaszámot csökkentik, ezzel párhuzamosan a neutrofil/limfocita arány is csökken, és

ez a változás a tumorelles immunitás szempontjából előnyös lehet [20]. Számos állatmodell és több humán vizsgálat is igazolja a taxánkezelés pozitív immunmoduláló hatásait. Megfigyelték az immunosupprimáló sejtek (Treg és MDSC) számának és funkciójának szelektív gátlását, változatlan CD4⁺ és CD8⁺ T-sejt-szám mellett [21–24]. Szintén kifejezetten előnyös immunmoduláló hatás volt megfigyelhető emlődaganatok neoadjuváns kezelése során, ugyanis taxánkezelés mellett a tumorinfiltráló limfociták (TIL) számának növekedését írták le [25].

Különleges szerepe van a nab-paklitaxelnek az immunrendszer szempontjából. Nanorészecskéről van szó (albuminhoz kötött paklitaxel), melyet a tumor mikrokörnyetében lévő makrofágok makropinocitózissal internalizálnak. Ezt követően a nab-paklitaxel aktiválni, illetve módosítani képes a tumor környezetében lévő makrofágok fenotípusát: M2-es fenotípusból M1-es, azaz tumorelles immunválaszt fokozó állapotba kapcsolódnak át. Ezáltal fokozódik az immunrendszer tumorelles aktivitása [26]. Valószínűleg nem véletlen, hogy sok kombinációs vizsgálatban, ahol immunellenőrző-pont-gátlót és kemoterápiát egyszerre adnak, a nab-paklitaxel gyakran választott kemoterápiá. Korábbi vizsgálatok során igazolták, hogy a paklitaxel szerkezete hasonló azoknak az anyagoknak a szerkezetéhez, amelyeket baktériumok termelnek, és aktiválják a makrofágokat. A kutatás szerzői szerint a nab-paklitaxel hasonló útvonalon fejti ki a hatását például hasnyálmirigyrákban.

Egyéb csoportba tartozó citosztatikumok

A trabektedin szintén kiemelt figyelmet érdemel immunmodulációs hatásai révén. Tetrahidroizokinolin-molekula, tengeri növényből kivont félszintetikus származék. Elsődleges hatásmechanizmusa, hogy a DNS-hez kötődve (kisebbségi zseb N2 guanin helyére kötődve) annak károsítása révén leállítja a sejtciklust, sejthalál következik be. Ugyanakkor a daganatellenes hatás mögött potens immunmodulátor hatás is áll, a tumor-mikrokörnyet befolyásolása révén. Szelektíven károsítja szintén citotoxikus hatás révén a tumorasszociált makrofágokat. Ez a gátló hatás a neutrofileken nem tud érvényesülni, az eltérő jelátvitel és TRAIL receptorok miatt [27]. A trabektedin kaszpáz-8-dependens rapid apoptózist okoz, továbbá gátolja proinflammatorikus és angiogén mediátorok képződését (CCL2, CXCL8, IL6, VEGF, PTX3) [27], s e mechanizmusok eredőjeként lokálisan aktiválódhat a tumorelles immunitás.

Antimetabolitok

A gemcitabin immunmoduláló hatását humán vizsgálatban is leírták. Standard dózisban hasnyálmirigy tumoros betegeknél szignifikáns mértékben csökkent a perifériás vér Treg-sejtek abszolút és százalékos száma, míg az egyéb vizsgált immunsejtek száma nem változott [28].

Az 5-FU-t alacsony dózisban (10 mg/kg) adagolva hepatoblasztómás egerekben még megfelelő tumorgátló hatást

lehetett elérni, és emellett kedvező immunmoduláns hatásokat is megfigyeltek [29]. Ez a megfigyelés már átvezet minket a következő alfejezetre, ahol a metronomikus kezelés kerül tárgyalásra.

METRONOMIKUS KEMOTERÁPIA

A metronomikus kemoterápia (MKT) a citosztatikus szerek gyakori, rendszeres, szokásostól alacsonyabb dóziszú adagolását jelenti, melynek során alacsony, de elhúzódó, folyamatos és farmakológiailag hatásos plazmakoncentrációt tartunk fenn, kedvező toxicitásprofil mellett. Ellentétben tehát a hagyományos maximálisan tolerálható dóziszú (MTD) kemoterápiával, jelentősen csökken a csontvelő-toxicitás, ezért lehet hosszú ideig, folyamatos tumorelles hatást elérni. Annak idején gyerekkori malignitások kezelésében kezdték alkalmazásukat. Általában orális kezelések vagy heti adagolású kezelések tartoznak ide. Tipikus metronomikus kemoterápiás szerek közé tartozik a ciklofoszfamid, metotrexát, paklitaxel, kapecitabin, vinorelbin, temozolamid, ultraalacsony koncentrációban adott doxorubicin, mitomicin C, illetve ezek kombinációi.

Az alacsony toxicitás miatt nincs szükség hemopoetikus növekedési faktor adására, az egyéb szupportív kezelések szükségessége is csökken. Potenciálisan kevésbé alakul ki kemorezisztencia. A metronomikus kezelések során a direkt citotoxikus hatás mellett szinte ugyanolyan fontos a tumor mikrokozonyzetére kifejett gátló hatás, ami angiogenezis-gátlásban és az immunválasz modulációjában nyilvánul meg [30]. Emlőtumorer esetében antihormonhatás is feltételezhető. Az angiogenezisgátlás a tumorstróma sejtjeinek (endotél, fibroblaszt, pericita stb.) gátlása révén valósul meg. Leírták, hogy az MKT serkentheti az immunsejt-infiltrációt azáltal, hogy megszünteti a tápanyagért folyó versengést a tumor és a környezetében lévő immunsejtek között [31]. Az immunmoduláns hatások között leírták a Treg-sejtek számának csökkenését, az NK- és dendritikus sejtek aktivációját, tumorössejtgátlást, a daganatsejtek alvó állapotba való juttatását, a tumorsejtek öregedésének indukcióját. Összességében a tumorelles hatás fokozódik [31]. MKT mellett egy lassú, de folyamatos tumorsejtpusztulás figyelhető meg, ezekből következik, hogy az MKT kifejezetten alkalmas arra, hogy immunellenőrzőpont-gátló vagy egyéb immunonkológiai kezelésekkkel kombinálják.

Az újabban megismert hatások alapján a metronomikus kezelés végső soron sok célpontú terápiaként fogható fel. Nem véletlen, hogy az ESMO-irányelvek közé 2015-ben a metronomikus kezelés is bekerült az előrehaladott emlőrákok kezelési lehetőségei közé, a 3. ABC-konszenzusba IB evidenciaszinttel [32], 2017-ben pedig európai konszenzus született a metronomikus kemoterápia előrehaladott emlődaganatban történő alkalmazásáról [33]. A konszenzus alapján elsősorban hormonreceptor-pozitív metasztatikus emlőrákban való adása megfontolandó, mivel a legtöbb pozitív vizsgálat ebben a csoportban történt. Emellett olyan idősebb,

tripla-negatív emlőtumorer pácienseknél javasolják az MKT-t (elsősorban CM protokoll), ahol indolensebb a betegség. Itt azonban nincs még randomizált vizsgálati eredmény, csak ígéretes korai fázisú vizsgálatok. Nem lenne meglepő, ha az MKT és immunonkológiai kezelés kombinációja ebben a betegcsoportban is sikeres lenne.

IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓ ÉS KEMOTERÁPIA SZINERGISTA HATÁSÁT IGAZOLÓ KLINIKAI ADATOK

A kemoterápiás kezelésekk immunmoduláló hatását igazoló *in vitro* és *in vivo* adatok alapján joggal várhatjuk, hogy immunellenőrzőpont-gátló készítményekkel együtt adva szinergikus hatást lehet elérni. Úgy tűnik, egyre több olyan klinikai vizsgálati eredmény lát napvilágot, ami ezt igazolja [34]. Léteznek már bizonyítékok a szimultán adás hatékonyságára, de a szekvenciális adagolások, ún. indukciós vagy priming módszerek is eredményre vezethetnek (ld. PACIFIC, GeparNuevo vagy TONIC vizsgálatok). Robusztus adatok egyelőre nem kissejtes tüdőrákban vannak, ahol mára már standard terápiává vált magas PD-L1-tumorexpresszió esetén az első vonalbeli pembrolizumab és platina doublet adása [35], vagy IIIA/B stádiumban a radiokemoterápia után adott durvalumabkezelés (PACIFIC vizsgálat). Metasztatikus tripla-negatív emlőrákban az atezolizumab nab-paklitaxellel kombinálva bizonyult szinergikus hatásúnak [36], a neoadjuváns GeparNuevo vizsgálatban [37] viszont a megelőző vagy indukciós durvalumabkezelés után megkezdett durvalumab + nab-paklitaxel adta a legmagasabb patológiai komplett remissziós arányt (61%).

A legújabb klinikai bizonyíték a kemoterápia pozitív immunmoduláló hatására a TONIC vizsgálat nemrég közölt eredménye [38]. Metasztatikus tripla-negatív emlőrákban a rövid idejű, 2 hetes alacsony dóziszú doxorubicin (2×15 mg iv.) vagy ciszplatin (2×40 mg/m² iv.) előkezelés szignifikáns mértékben növelte a nivolumabkezelésre adott választ, ellentétben a nivolumab előtt adott sugárterápiával vagy ciklofoszfammiddal. Doxorubicin- vagy ciszplatin-előkezelést követően a PD-1/PD-L1, illetve T-sejtes citotoxikus útvonalak géneinek upregulációja volt kimutatható. Doxorubicin-előkezelést követően még egyéb gyulladáshoz vezető gének (JAK-STAT, TNF-alfa) upregulációja is bekövetkezett. Ez a vizsgálat is alátámasztja, hogy a megfelelően adagolt kemoterápia képes a tumor mikrokozonyzetét olyan irányba befolyásolni, ami elősegíti az immunellenőrzőpont-gátló hatás érvényesülését.

A szinergikus hatás nem minden kombináció, illetve nem minden daganattípus esetében érvényesül. Előrehaladott gyomorrák első vonalú kezelésében például eddig kemoterápia és immunellenőrzőpont-gátlók kombinációival nem lehetett túlélési előnyt elérni [ld. pl. a 2019-es ASCO-n bemutatott Keynote 062 vizsgálatot [39]].

Látható, hogy nagyon sok tisztázásra váró kérdés van, melyeket a jelenleg zajló és tervezés alatt álló vizsgálatok fognak megválaszolni.

ÖSSZEFOGLALÁS

A közleményben összefoglalt adatokból egyértelműen kiderül, hogy a kemoterápia daganatellenes hatása nem csak a direkt citotoxikus és citosztatikus hatásnak tudható be. A tumorelles hatásban nagy szerepet játszik az immunmoduláló hatás is. Az egyes citosztatikus szerek fajtájuktól, dózistól, adagolástól, tumortípustól és a szervezet immunkompetenciájától függően okoznak immunszuppressziós vagy immunrendszert aktiváló hatásokat, akár egy időben többfelét. Ma már nem túlzás azt állítani, hogy a kemoterápia is egyfajta immunterápia, mely a tumor-mikrokörnyezet befolyásolásával nagyban hozzájárul a kezelés eredményességéhez. Az immunrendszer számára láthatatlan, ún. „hideg” tumorokat képes láthatóvá tenni például immunogén sejthalál kiváltásával. Sok citosztatikus szer úgy befolyásolja a tumor mikrokörnyezetét például a Treg-sejtek vagy a mieloid sejtek szelektív gátlása révén, hogy a tumorelles immunitás és a tumor által kiváltott immuntolerancia negatív irányba eltolódott egyensúlya visszabilen, és ismét hatékonyvá válik a szervezet tumorelles immunválasza. Végső soron az új immunológiai szerek is így hatnak,

ezért teljesen logikus az, hogy a kétfajta kezelést kombinálni kell.

Néhány évvel ezelőtt sokan még úgy gondolták, hogy a kemoterápia és az immunonkológiai terápik „elleneségek”. Ma már tudjuk, hogy megfelelő kombinációban szinergikus hatást fejtenek ki. Erre egyre több klinikai bizonyítékot látunk. A legtöbb szolid tumor kezelésében az önmagában adott immunonkológiai kezelés kevésbé hatékony, mint kemoterápiával vagy egyéb daganatellenes terápiával kombinálva. Ahogy egyre jobban megismerjük az egyes citosztatikus szerek különböző dózisainak, kombinációinak és szekvenciáinak immunrendszert moduláló hatását, úgy tudunk egyre hatékonyabb új kombinációkat fejleszteni az immunellenőrzőpont-gátlókkal és még újabb immunológiai szerekkel kombinálva. Bízunk abban is, hogy a közlemény elolvasása és betegek vagy laikusok felé történő megfelelő interpretálása segít eloszlatni azokat az elterjedt tévhiteket, miszerint „a kemoterápia ártalmas, tönkreteszi az immunrendszert”, ezzel szemben az interneten vásárolható bizonytalan eredetű „immunerősítő” készítmények alternatív megoldást jelentenek.

IRODALOM

1. Apetoh L, Obeid M, Tesniere A, et al. Immunogenic chemotherapy: discovery of a critical protein through proteomic analyses of tumor cells. *Cancer Genomics Proteomics* 4:65–70, 2007
2. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 13:1050–1059, 2007
3. Garg AD, Agostinis P. Editorial: Immunogenic cell death in cancer: from benchside research to bedside reality. *Front Immunol* 7:110, 2016
4. Bezu L, Gomes-de-Silva LC, Dewitte H, et al. Combinatorial strategies for the induction of immunogenic cell death. *Front Immunol* 6:187, 2015
5. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 56:641–648, 2007
6. Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 78:661–671, 2016
7. Ugurel S, Paschen A, Becker JC. Dacarbazine in melanoma: from a chemotherapeutic drug to an immunomodulating agent. *J Invest Dermatol* 133:289–292, 2013
8. Ock CY, Kim S, Keam B, et al. Changes in programmed death-ligand 1 expression during cisplatin treatment in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 8:97920–97927, 2017
9. Tran L, Allen CT, Xiao R, et al. Cisplatin alters antitumor immunity and synergizes with PD-1/PD-L1 inhibition in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Res* 5:1141–1151, 2017
10. Garzetti GG, Ciavattini A, Muzzioli M, et al. Cisplatin-based polychemotherapy reduces the natural cytotoxicity of peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced ovarian carcinoma and their in vitro responsiveness to interleukin-12 incubation. *Cancer* 85:2226–2231, 1999
11. Hu J, Kinn J, Zirakzadeh AA, et al. The effects of chemotherapeutic drugs on human monocyte-derived dendritic cell differentiation and antigen presentation. *Clin Exp Immunol* 172:490–499, 2013
12. Huang X, Cui S, Shu Y. Cisplatin selectively downregulated the frequency and immunoinhibitory function of myeloid-derived suppressor cells in a murine B16 melanoma model. *Immunol Res* 64:160–170, 2016
13. Terenzi A, Pirker C, Keppler BK, et al. Anticancer metal drugs and immunogenic cell death. *J Inorg Biochem* 165:71–79, 2016
14. Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene* 29:482–491, 2010
15. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med* 13:54–61, 2007
16. Sistigu A, Yamazaki T, Vacchelli E, et al. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nat Med* 20:1301–1309, 2014
17. Alizadeh D, Trad M, Hanke NT, et al. Doxorubicin eliminates myeloid-derived suppressor cells and enhances the efficacy of adoptive T-cell transfer in breast cancer. *Cancer Res* 74:104–118, 2014
18. McKenzie JA, Mbofung RM, Malu S, et al. The effect of topoisomerase I inhibitors on the efficacy of T-cell-based cancer immunotherapy. *J Natl Cancer Inst* 110:777–786, 2018
19. Haggerty TJ, Dunn IS, Rose LB, et al. Topoisomerase inhibitors modulate expression of melanocytic antigens and enhance T cell recognition of tumor cells. *Cancer Immunol Immunother* 60:133–144, 2011
20. Cassidy MR, Wolchok RE, Zheng J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with outcome during ipilimumab treatment. *EBioMedicine* 18:56–61, 2017
21. Kodumudi KN, Woan K, Gilvary DL, et al. A novel chemoimmunomodulating property of docetaxel: suppression of myeloid-derived suppressor cells in tumor bearers. *Clin Cancer Res* 16:4583–4594, 2010
22. Li JY, Duan XF, Wang LP, et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Immunol Res* 2014:286170, 2014
23. Roselli M, Cereda V, di Bari MG, et al. Effects of conventional therapeutic interventions on the number and function of regulatory T cells. *Oncimmunology* 2:e27025, 2013
24. Zhang L, Dermawan K, Jin M, et al. Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy. *Clin Immunol* 129:219–229, 2008
25. Demaria S, Volm MD, Shapiro RL, et al. Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res* 7:3025–3030, 2001
26. Cullis J, Siolas D, Avanzi A, et al. Macropinocytosis of nab-paclitaxel drives macrophage activation in pancreatic cancer. *Cancer Immunol Res* 5:182–190, 2017

27. D'Incalci M. Trabectedin mechanism of action: what's new? *Future Oncol* 9:5–10, 2013
28. Homma Y, Taniguchi K, Nakazawa M, et al. Changes in the immune cell population and cell proliferation in peripheral blood after gemcitabine-based chemotherapy for pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol* 16:330–335, 2014
29. Cao Z, Zhang Z, Huang Z, et al. Antitumor and immunomodulatory effects of low-dose 5-FU on hepatoma 22 tumor-bearing mice. *Oncol Lett* 7:1260–1264, 2014
30. Kerbel RS, Shaked Y. The potential clinical promise of 'multimodality' metronomic chemotherapy revealed by preclinical studies of metastatic disease. *Cancer Lett* 400:293–304, 2017
31. Kareva I. A combination of immune checkpoint inhibition with metronomic chemotherapy as a way of targeting therapy-resistant cancer cells. *Int J Mol Sci* 18: pii: E2134 2017
32. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 28:16–33, 2017
33. Cazzaniga ME, Munzone E, Bocci G, et al. Pan-European Expert Meeting on the Use of Metronomic Chemotherapy in Advanced Breast Cancer Patients: The PENELOPE Project. *Adv Ther* 36:381–406, 2019
34. Fournier C, Rivera Vargas T, Martin T, et al. Immunotherapeutic properties of chemotherapy. *Curr Opin Pharmacol* 35:83–88, 2017
35. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378:2078–2092, 2018
36. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 379:2108–2121, 2018
37. Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple negative breast cancer - clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol* 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz158
38. Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med* 25:920–928, 2019
39. Tabernero J, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 37(suppl):abstr. LBA4007, 2019