

Távoli áttétet adó nem kissejtes tüdődaganatban szenvedő betegek immunellenőrzőpont-gátló terápiás lehetőségei

TÉGLÁSI VANDA¹, MOLDVAY JUDIT^{2,3}, SZÁLLÁSI ZOLTÁN^{3,4,5}, REINIGER LILLA^{1,3}

¹Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, ²Országos Korányi Pulmonológiai Intézet – Semmelweis Egyetem, Tumorbiológiai Osztály, ³SE – NAP Agyi Áttét Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest, ⁴Children's Hospital Informatics Program at the Harvard-Massachusetts Institute of Technology Division of Health Sciences and Technology, Harvard Medical School, Boston, USA, ⁵Danish Cancer Society Research Center, Koppenhága, Dánia

Anyagi támogatás

A munka a Nemzeti Agykutatási Program 2017-1.2.1-NKP-2017-00002 számú pályázatának támogatásával készült.

Levelezési cím:

Dr. Reiniger Lilla, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26.
E-mail: reiniger.lilla@med.semmelweis-univ.hu, lillareiniger@yahoo.com, tel.: +36 1 459 1500/4435, fax: +36 1 317 1074

Közlésre érkezett:

2019. június 8.

Elfogadva:

2019. július 26.

A tüdődaganatos betegek túlélése kedvezőtlen, és a diagnózis felállításakor már a betegek több mint felében kimutatható távoli áttét. Előrehaladott stádiumban a szisztémás kezelésben sokáig egyeduralgó volt a platinabázisú kemoterápia, ami mellett 2004 óta megjelentek a célzott terápiák. A napjainkban egyre inkább teret hódító immunellenőrzőpont-gátló szerek közül a PD-L1/PD-1 gátló szerek kerültek bevezetésre az áttétes tüdődaganatok kezelésében, melyek terápiás kritériumai egyre jobban körvonalazódnak. A nemzetközi és hazai adatok alapján valószínűsíthető, hogy a terápiás indikáció felállításához elegendő lehet csak a primer tumor tumorsejtjeinek PD-L1-expresszióját meghatározni, ha ez marad az egyetlen terápiás kritérium. A legújabb törekvések a tumorsejtek és immunsejtek PD-L1-expresszióját együttesen figyelembe vevő, kombinált értékelt rendszer bevezetésére irányulnak, amely esetén elengedhetetlen lesz az aktuálisan kezelendő tumorminta vizsgálata a kezelés megkezdéséhez, hiszen a hagyományos onkoterápiában alkalmazott módszerek befolyásolhatják az immunsejtek PD-L1-expresszióját. *Magy Onkol* 63:233-238, 2019

Kulcsszavak: nem kissejtes tüdőrák, tüdő-adenokarcinóma, agyi áttét, immunterápia, PD-L1

Survival of patients with lung cancer is unfavorable. Distant metastasis is detected in more than half of the patients at diagnosis. In advanced stages, platinum-based chemotherapy has been the main therapeutic approach for a long time, however, in 2004 targeted therapies emerged. Recently, PD-L1/PD-1 inhibitors have been introduced in the treatment of metastatic lung cancers, for which the therapeutic criteria are increasingly outlined. Based on international and Hungarian data, it is likely that determination of PD-L1 expression in the primary tumor samples may be sufficient for the establishment of therapeutic indication, if PD-L1 expression of tumor cells remains the sole criterion. However, if the combined positive score, which takes into account PD-L1 expression of both tumor and immune cells, will be introduced as a therapeutic criterion, testing of all the actual tumor samples may be required to initiate treatment, as conventional oncotherapies may affect the PD-L1 expression of immune cells.

*Téglási V, Moldvay J, Szállási Z, Reiniger L. Possibilities of immune checkpoint inhibitor therapy for patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Magy Onkol* 63:233-238, 2019*

Keywords: non-small cell lung cancer, lung adenocarcinoma, brain metastasis, immunotherapy, PD-L1

BEVEZETÉS

Ismert tény, hogy a szív- és érrendszeri betegségek után a daganatos betegségek okozzák a legtöbb halálozást. Magyarországon, csakúgy, mint a világon általában, a daganatos betegségek között a tüdődaganatok a leggyakoribbak, mind az új esetek megjelenését, mind a halálozást tekintve (1). A tüdődaganatos betegek 5 éves túlélése 2010 körül 15,6%-ra volt tehető (1, 2). Ez a szám az elmúlt években elért jelentős terápiás fejlesztések ellenére is 20% alatt marad (3). Ennek oka lehet az is, hogy a diagnózis felállításakor a betegek 52%-ánál már megfigyelhető távoli áttét is (2). A tüdődaganatok leggyakrabban a központi idegrendszerbe (47%), csontokba (39%), májba (35%), tüdőbe (22%) és a mellékvesékbe adnak áttétet. Az áttét nélküli betegek átlagos túlélése 13 hónapra tehető, ami áttét jelenlétekor 5 hónapra bizonyult (4). Azonban az agyi áttét megjelenése esetén a betegek átlagos túlélése mindössze egy hónapra tehető, ami műtéti vagy sugárterápiás kezeléssel is csak 3–5 hónapra növelhető (5, 6). Az agyi áttét a leggyakoribb koponyaűri daganattípus, melyek 30–60%-a tüdődaganat eredetű (5, 7). Az agyi áttétek gyakorisága egyre növekszik, köszönhetően a primer daganatok egyre hatékonyabb terápiás lehetőségeinek, ezáltal a betegek hosszabb túlélésének, valamint az egyre részletgazdagabb képpalkotó technikák elterjedésének (7, 8).

A tüdődaganatok kezelésében sokáig a platinabázisú kemoterápia dominált a műtéti beavatkozások mellett. Később megjelentek a célzott terápiák, az EGFR-tirozinkináz-gátlók és az anaplasztikus limfóma kináz (ALK) gátlók, azonban ezek alkalmazása sem nyújt kielégítő terápiás eredményt. Napjainkban egyre nagyobb teret hódít az immunterápia, melynek kezdeti sikerei bizakodásra adnak okot (9). Az egyik ilyen terápiás lehetőség az immunellenőrzőpont-gátlás, mely szerek közül a citotoxikus T-limfocita-asszociált antigén 4-et (CTLA-4), valamint a programozott sejthalál ligandum-1 (PD-L1) és receptorának (PD-1) kapcsolódását gátló szerek terjedtek el. Az immunellenőrzőpont-gátló szerek terápiás kritériumai egyre jobban körvonalazódnak, azonban még mindig nem határoztak meg konkrét szelekciós kritériumrendszert a különböző stádiumoknak megfelelően (10, 11).

IMMUNELLENŐRZŐ PONTOK

Az immunellenőrző pont receptorok olyan gátló szabályozók, melyek az immunválasz kialakulásába és a már meglévő immunreakció lezajlásába is beleszólhatnak. Krónikus gyulladás és tumoros folyamat során a T-sejtek kimerülnek és számos gátló receptort expresszálnak, amelyek korlátozzák hatékonyságukat. Ilyen például a PD-1, a CTLA-4, a limfocitaaktiváló gén-3 (LAG-3) és a T-sejt immunoglobulin mucin-3 (TIM-3) (12). A CTLA-4 a T-sejteken és a tumorsejteken egyaránt kifejeződik. Meggátolja a potenciálisan autoreaktív T-sejtek aktiválását a T-sejt-aktiváció kezdeti szakaszában a nyirokcsomókban. A CTLA-4 és ligandumainak (CD80/CD86) kötődése gátolja a T-sejtek proliferációját és túlélését, ezáltal immunszuppressziót okoz (12, 13). A PD-1 egy sejtfelszíni

receptor, amelyet B-sejtek, dendritikus sejtek és hízósejtek egyaránt expresszálnak (12), azonban ennek a fehérjének a megjelenése leginkább a kimerült T-sejtek jellemzője (13). A receptor ligandumai – a programozott sejthalál ligandum-1 és -2 (PD-L1, PD-L2) – az antigénprezentáló sejteken és tumorsejteken expresszálódnak (12). Az útvonal a korábban aktivált T-sejteket szabályozza az immunválasz későbbi szakaszaiban, elsősorban a perifériás szövetekben (13). A receptor-ligandum kapcsolódás következtében csökken a T-sejtek aktiválása, citokintermelése, anergia és apoptózis, ezáltal pedig immunszuppresszió jön létre (12, 14).

IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓ SZEREK ÉS TERÁPIÁS BIOMARKEREIK

A CTLA-4-gátló ipilimumab a receptor-ligandum kötődést gátolja, mellyel a szervezet specifikus T-sejtei által mediált tumorelles immunitás működését támogatja. Jelenlegi ismereteink alapján nem rendelkezünk a CTLA-4-gátló kezelés hatásosságát előrevetítő biomarkerral (15).

A PD-1-gátló nivolumab és pembrolizumab, valamint a PD-L1-gátló atezolizumab és durvalumab szintén a receptor-ligandum kötődés gátlása révén fejt ki immunrendszer-támogató hatását. Kezdetben ezeknek a szereknek a hatását biomarkerek nélkül és előre nem szelektált betegcsoportokon vizsgálták (15). Később egyre jobban körvonalazódott, hogy a kezelés előtt a tumormintákban a tumorsejteken megfigyelhető PD-L1-expressziós szint alapján következtetni lehet a PD-L1/PD-1 gátló szerekre adott terápiás válaszra. Emellett a PD-L1-expresszió prognosztikus biomarkernak is bizonyult (16, 17). A tumorsejtek PD-L1-expressziójának meghatározásához nem kissejtes tüdőkarinóma (NSCLC) mintákban jelenleg a „tumor proportion score”-t (TPS) alkalmazzák, ami az élő tumorsejtek számához viszonyítja a PD-L1-pozitív tumorsejtek számát. A legújabb törekvések a kombinált pozitív score (CPS) bevezetésére irányulnak. Ennek során az élő tumorsejtek számához a PD-L1-pozitív sejtek számát viszonyítják, amely sejt lehet tumorsejt, limfocita és makrofág egyaránt (18). Ennek az értékelő rendszernek a rutinszerű alkalmazása tüdődaganatok esetén még várat magára.

IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓ SZEREK ALKALMAZHATÓSÁGA

Habár a CTLA-4-gátló ipilimumab a melanóma kezelésében ígéretes eredményeket mutatott, NSCLC esetén önmagában nem bizonyult hatásosnak (19), azonban kemoterápiával kombinálva szignifikánsan javult a betegek progressziómentes túlélése a csak kemoterápiában részesülő betegcsoporthoz képest (20).

A kezdeti klinikai vizsgálatokban a PD-1-gátló nivolumab és pembrolizumab, valamint a PD-L1-gátló atezolizumab alkalmazásakor csaknem 20%-os tartós válasz volt megfigyelhető, biomarker nélkül, előre nem szelektált betegcsoportokban (15). Azonban mivel még nem alakult ki egy nemzetközileg elfogadott kritériumrendszer, a vizsgálatok

1. TÁBLÁZAT. Az amerikai FDA által NSCLC esetén elfogadott immunellenőrzőpont-gátlók, valamint azok kezdeti alkalmazhatóságának feltételei

Hatóanyag	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Durvalumab
Célpont	PD-1	PD-1	PD-L1	PD-L1
FDA-elfogadás	2015	2015	2016	2018
Alkalmazhatóság	előrehaladott NSCLC másodvonal	első vonal; áttétes NSCLC másodvonal	áttétes NSCLC másodvonal	irreszekábilis, III-as stádiumú NSCLC
PD-L1 antitest	28-8 (Dako)	22C3 (Dako)	SP142 (Roche)	SP263 (Roche)
Vizsgálandó sejt	tumorsejtek	tumorsejtek	tumorsejtek	tumorsejtek
PD-L1-határérték	≥1%	első vonal ≥50%; másodvonal ≥1%	≥50%	≥25%

FDA: Food and Drug Administration, NSCLC: nem kissejtes tüdőrák, PD-1: programozott sejthalál receptor-1, PD-L1: programozott sejthalál ligandum-1

eredményeiben számos eltérés látható, melynek oka lehet a PD-L1-expresszió értékelésében, a detektálási módszerben, az alkalmazott immunhisztokémiai antitestben és határértékekben megfigyelhető különbség, valamint az adott tumormintában megfigyelhető nem egységes PD-L1-expresszió [15]. Ezért is fontos olyan szempontok bevezetése, melyekkel egységessé és megbízhatóvá tehető a terápiás javaslat felállítása annak érdekében, hogy a legkedvezőbb eredményre számítható betegek részesülhessenek a terápiában. Az amerikai Food and Drug Administration (FDA) által NSCLC esetén elfogadott immunellenőrzőpont-gátlók, valamint azok alkalmazhatóságának kezdeti feltételei az 1. táblázatban láthatók. Az engedélyezéssel egy időben meghatározták az egyes szerek alkalmazásakor elfogadott, PD-L1-expresszió meghatározásához alkalmazható immunhisztokémiai antitesteket is [1. táblázat] [9, 21–25].

Munkacsoportunk hazai, immunterápiában még nem részesült, agyi áttétet adó tüdő-adenokarcinómában (ADC) szenvedő betegpopulációt vizsgált, mely során mind az agyi áttét mikrokörnyezetében jelen lévő immunsejtek mennyiségét, mind a tumor- és immunsejtek PD-L1- és PD-1-fehérje-expresszióját meghatároztuk. Elemeztük a primer tüdőrák kezelése során gyakran alkalmazott szisztémás kemoterápia vagy sugárterápia és agyi áttét esetén alkalmazott szteroidterápiák hatását a jelenleg elfogadott biomarker, a tumorsejtek PD-L1-expressziójának mértékére az agyi áttétekben, ezáltal azt, hogy miként befolyásolják az immunellenőrzőpont-gátló terápia indikációs körét. A további paramétereket újabb potenciális biomarkerek azonosítása érdekében vizsgáltuk. Az alacsony immunsejtes infiltrátummal rendelkező daganatok esetén feltételezhető, hogy a betegek nem rendelkeznek a daganatot eliminálni képes lokális immunválasszal. Valószínűleg e betegeknél nem várható kedvező hatás immunellenőrzőpont-gátló monoterápia alkalmazásakor. Olyan szerekkel kombinálva, melyek növelik az immunsejtek tumorszövet környezetébe történő vándorlását, mint például a CTLA-4-gátló ipilimumab, kedvezőbb hatás érhető el [12]. Eredményeink alapján a hazai,

agyi áttétet adó tüdő-ADC-ben szenvedő betegpopulációban – a négy FDA által elfogadott antitest közül a legalacsonyabb expressziós szintet mutató SP142-es klónt alkalmazva is [26] – a betegek legalább 41%-a részesülhet másodvonalban nivolumab- vagy pembrolizumabterápiában, mivel ezeknél a szereknél elegendő a tumorsejtek 1%-ot meghaladó PD-L1-expressziója. Ugyanakkor másodvonalban atezolizumab- vagy első vonalban pembrolizumabterápiában csak a betegek 22%-a részesíthető a tumorsejtek PD-L1-expresszióját figyelembe véve. Az agyi áttétekben megfigyelhető tumorsejt-PD-L1-expressziót sem a betegség lefolyása során alkalmazott kemoterápia, sem az agyi áttét műtete előtt közvetlenül alkalmazott szteroidterápia nem befolyásolta [27]. Primer NSCLC-mintákat vizsgálva ellentmondásosak az eredmények. Tüdőrákmás betegek kemoterápia előtti és utáni primertumor-mintáit összehasonlítva beszámoltak már a PD-L1-expresszió szignifikáns mértékű növekedéséről is [28, 29], azonban kutatócsoportunk másokhoz hasonlóan a PD-L1-expresszió csökkenését írta le platinabázisú kemoterápiát követően [30–32]. Míg a primer daganatra adott kemoterápia az elsődleges lokalizációban befolyásolhatja a tumorsejtek PD-L1-expresszióját, addig az agyi áttétek esetén, feltehetően a vér-agy gát védő szerepe miatt, a terápiás hatás elmaradása mellett [33] a PD-L1-expressziót befolyásoló hatás sem alakul ki.

Számos tanulmány vizsgálta a primer tumor és összetartozó áttéti minták tumorsejtjein megfigyelhető PD-L1-expressziós szint alakulását. Az eddigi megfigyelések alapján az áttétekben (agy, csont, máj, mellékvese, bőr, nyirokcsomó) a tumorsejtek a primer tumorhoz hasonló szinten expresszálják a PD-L1-et [34–38]. Mindemellett úgy tűnik, hogy az áttétek tumorsejtjeinek PD-L1-expresszióját a preoperatív alkalmazott kemo-, sugár- és szteroidterápia nem befolyásolja [35, 37]. Azonban a tumorinfiltráló immunsejtek PD-L1-expresszióját is összevetve NSCLC-agyi áttét párok között már nem mutatkozott ilyen erős hasonlóság. Az eltérő expressziós szintet mutató párok között az agyi áttétek csökkent PD-L1-expressziója volt a jellemző [34, 39]. Saját

2. TÁBLÁZAT. Az immunellenőrzőpont-gátlók alkalmazhatósági körének bővülése az FDA-engedélyek alapján

Hatóanyag	Pembrolizumab			
	PD-1			
Célpont	PD-1			
FDA-elfogadás	2015	2016	2017	2018
Alkalmazhatóság	progrediáló áttétes NSCLC	áttétes NSCLC, EGFR/ALK mutáció nélkül	áttétes nem laphámsejtes NSCLC, EGFR/ALK mutáció nélkül	áttétes laphámsejtes NSCLC is
	másodvonal monoterápia	első vonal monoterápia	első vonal pemetrexed vagy karboplatin kombinációban	első vonal pemetrexed vagy karboplatin kombinációban
PD-L1 antitest	22C3 (Dako)			
Vizsgálandó sejt	tumorsejtek			nem kritérium a PD-L1-expresszió
PD-L1-határérték	≥1%	≥50%		nem kritérium a PD-L1-expresszió
Tanulmány	KEYNOTE-010	KEYNOTE-010	KEYNOTE-021 és -189	KEYNOTE-407
Eredmény	jobb válaszarány	jobb túlélés	jobb OS, PFS és válaszarány	jobb OS, PFS és válaszarány

ALK: anaplasztikus limfóma kináz, EGFR: epidermális növekedési faktor receptor, FDA: Food and Drug Administration, NSCLC: nem kisgyógyító tüdőrák, OS: teljes túlélés, PD-1: programozott sejthalál receptor-1, PD-L1: programozott sejthalál ligandum-1, PFS: progressziómentes túlélés

kutatásunk során az immunsejtek PD-L1-expresszióját az agyi áttétekben a közvetlenül az agyi áttét műtete előtt alkalmazott szteroidterápia szignifikánsan csökkentette, míg a preoperatív alkalmazott szisztémás kemoterápia és sugárterápia nem befolyásolta [37]. A fenti eredményeket érdemes figyelembe venni a CPS bevezetésekor.

Alapvetően a tüdődaganatok nem tartoznak az immunogén daganatok közé, azonban az immunellenőrzőpont-gátló szerek megjelenésével e daganatok esetén is lehetségessé vált az immunterápia, hiszen ezek a szerek az egyén saját immunrendszerének támogatása révén hatnak [15]. Kezdetben az agyi áttét meglete sok esetben kizáró tényező volt a klinikai vizsgálatok betegválogatásánál [40, 41], azonban egyre több tanulmány vizsgál agyi áttétet adó NSCLC-s betegcsoportokat is [8, 10, 42]. Ismereteink bővülésével az indikációs kör is egyre szélesebb lesz. Az első engedélyezések óta például 2016-ban a pembrolizumabot engedélyezték olyan áttétes NSCLC-ben szenvedő betegek esetén, akiknél nem mutatható ki a primer tumor epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) vagy anaplasztikus limfóma kináz (ALK) mutációja és a tumorsejtek PD-L1-expressziója meghaladja az 50%-ot [43]. 2017-től pedig már első vonalban is alkalmazható pembrolizumabterápia pemetrexed vagy karboplatin kemoterápiával kombinálva áttétes, nem laphámrákos NSCLC-s betegek esetén, PD-L1-expressziós szinttől függetlenül [44]. Áttétes laphámrákos NSCLC-s betegek 2018 novemberétől részesülhetnek első vonalban pembrolizumabterápiában kemoterápiával kombinálva, PD-L1-expressziós szinttől függetlenül [45]. Szintén 2018 végén kapott engedélyt az atezolizumab

bevacizumabval vagy kemoterápiával (paklitaxel, karboplatin) való kombinációja első vonalbeli terápiaként, EGFR- vagy ALK-mutáció nélküli, nem laphámsejtes NSCLC-s betegeknek [46]. 2019-ben tovább bővült a pembrolizumab indikációs köre. Áprilistól már azok a III-as stádiumú NSCLC-s betegek is részesülhetnek első vonalban monoterápiában, akiknél sem a sebészi, sem a kemoradioterápiától nem várható megfelelő terápiás eredmény. Ehhez azonban az szükséges, hogy a tumorsejtek legalább 1%-a expresszáljon PD-L1-et és ne legyen kimutatható EGFR- vagy ALK-mutáció [47]. Az indikációs kör alakulása a 2. táblázatban látható. A következő lépés ennek a terápiának a hatását nem metasztatikus NSCLC-vel rendelkező betegeknek vizsgálni a hosszú távú túlélési és gyógyulási arányok javítása érdekében. Ezzel kapcsolatban már több klinikai vizsgálat is folyamatban van [48].

Az immunellenőrzőpont-gátló szerek önálló alkalmazása mellett egyre több klinikai tanulmány vizsgálja e szerek hatékonyságát más onkoterápiákkal kombinálva. Egyes esetekben a különböző immunellenőrzőpont-gátlók együttes hatását is vizsgálják. Ígéretesek az eredmények nivolumab és ipilimumab kombinálása esetén, habár még csak melanómaeredetű agyi áttétes esetekben vizsgálták. Kezeletlen, melanóma- és NSCLC-eredetű agyi áttétes betegek esetén mind a pembrolizumab, mind az atezolizumab hatását vizsgálják a vaszkuláris endoteliális növekedési faktort gátló bevacizumabval kombinálva [8]. Keohane és mtsai agyi áttétet adó, ciszplatint- és pemetrexedrezisztens tüdődaganatos beteg esetén értek el kedvező hatást nivolumab és sztereotaxiás sugársebészet kombinálásával [49].

		Atezolizumab	
		PD-L1	
	2019	2016	2018
	irreszekábilis III-as stádiumú NSCLC, EGFR/ALK mutáció nélkül	progrediáló áttétes NSCLC	áttétes NSCLC, EGFR/ALK mutáció nélkül
	első vonal monoterápia	másodvonali monoterápia	első vonal bevacizumab, paklitaxel vagy karboplatin kombinációban
	22C3 (Dako)	SP142 (Roche)	nem kritérium a PD-L1-expresszió
	tumorsejtek	tumorsejtek	
	≥1%	≥50%	
	KEYNOTE-042	OAK, POPLAR, BIRCH	IMpower150
	jobb OS	jobb válaszarány	OS +4,5 hónap

ÚJABB BIOMARKEREK?

A tumorinfiltráló limfociták jelenléte és PD-L1-expressziója szintén fontos lehet az immunellenőrzőpont-gátló szerekre adott terápiás válasz során, hiszen feltételezhető, hogy immunsejtek hiányában nem várható eredményes kezelés [50]. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy azoknál a betegeknél várható a legkedvezőbb terápiás hatás PD-L1/PD-1 gátló kezelés alkalmazásával, akik tumormintájában mind immunsejtes infiltráció, mind azok PD-L1-expressziója megfigyelhető [51], így várhatóan a CPS bevezetésre kerül tüdődaganatok esetén is.

A daganatok, főleg a melanóma és a tüdődaganatok genomjában számos szomatikus mutáció előfordulhat. Az

így keletkező neoantigének jelenléte fokozza a szervezet tumorelles immunitását azáltal, hogy ezeket az antigéneket „idegennek” ismerik fel a T-sejtek és beszívárognak a tumor mikrokörnyezetébe. A DNS-szekvenálási technológia legújabb fejlesztései lehetővé teszik a teljes exom szekvenálását, a kódoló szakaszokra eső mutációk számának vagy a teljes mutációs terhelésnek (tumor mutation burden, TMB) a meghatározását. Újabb kutatások a TMB immunterápiára gyakorolt prediktív szerepét vizsgálják melanóma és tüdődaganat esetén. A kezdeti eredmények alapján nivolumab-, pembrolizumab- és atezolizumabterápia mellett is kedvezőbb terápiás hatás várható magas TMB esetén. Ezek alapján a TMB potenciális biomarker lehet az immunellenőrzőpont-gátló terápiákkal kapcsolatban, azonban e vizsgálatok kivitelezése jelenleg még elég költséges és nem rutinszerű [52, 53].

2018-ban az FDA a pembrolizumabterápia javallatához jóváhagyta a mikroszatellita-instabilitás (MSI) biomarkerként való alkalmazását, mind gyermek-, mind felnőttkori, MSI-vel rendelkező szolid daganatok esetén [54]. Ez az első olyan jóváhagyás, ami nem az érintett szerv alapján specifikálja a terápia alkalmazhatóságát [54], azonban ez a molekuláris eltérés a tüdő-ADC-k kevesebb mint 1%-ában mutatható ki [55].

Amennyiben továbbra is a tumorsejtek PD-L1-expressziójának mértéke marad az egyetlen PD-L1/PD-1 gátló kezelésre vonatkozó terápiás kritérium tüdőkarcinómás betegek esetén, valószínűsíthető, hogy áttétes betegeknél a terápiás indikáció felállításához elegendő lehet csak a primertumor-minta PD-L1-expressziójának meghatározása, ami nem operálható áttétek jelenlétekor nagy segítség lenne. Megjegyzendő, hogy a primer tumorban a PD-L1-expressziót befolyásolhatja a platinabázisú kemoterápia, így az ilyen jellegű fehérjeexpresszió-vizsgálathoz a kemoterápiainv minta felhasználása szükséges. Azonban ha a kombinált értékelőrendszer (CPS) bevezetésre kerül, feltételezhető, hogy elengedhetetlen lesz mindegyik, tehát az áttéti tumorminta vizsgálata is a kezeléshez.

IRODALOM

1. Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai Évkönyv. 2013. http://www.honcology.net/sites/default/files/rakregiszter_ksh_adatok.pdf
2. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med 32:605–644, 2011
3. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2018. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/
4. Riihimaki M, Hemminki A, Fallah M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. Lung Cancer 86:78–84, 2014
5. Stelzer KJ. Epidemiology and prognosis of brain metastases. Surg Neurol Int 4(Suppl 4):S192–202, 2013
6. Ferrarese F, Baggio V, Zorat PL, et al. Treatment and prophylaxis for brain metastases from non-small cell lung cancer: whole brain radiation treatment versus stereotactic radiosurgery. Ann Oncol 17(Suppl 2):ii71–72, 2006

7. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol 22:2865–2872, 2004
8. Kamath SD, Kumthekar PU. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of central nervous system (CNS) metastatic disease. Front Oncol 8:414, 2018
9. Lim SW, Ahn MJ. Current status of immune checkpoint inhibitors in treatment of non-small cell lung cancer. Korean J Intern Med 34:50–59, 2019
10. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:976–983, 2016
11. Kerr KM, Nicolson MC. Non-small cell lung cancer, PD-L1, and the pathologist. Arch Pathol Lab Med 140:249–254, 2016
12. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. Front Oncol 8:86, 2018

13. 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
14. Jindal V, Gupta S. Expected paradigm shift in brain metastases therapy-immune checkpoint inhibitors. *Mol Neurobiol* 55:7072–7078, 2018
15. Villalobos P, Wistuba, II. Lung cancer biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am* 31:13–29, 2017
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:1627–1639, 2015
17. Sun JM, Zhou W, Choi YL, et al. Prognostic significance of PD-L1 in patients with non-small cell lung cancer: a large cohort study of surgically resected cases. *J Thorac Oncol* 11:1003–1011, 2016
18. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, et al. Clinical utility of the combined positive score for programmed death ligand-1 expression and the approval of pembrolizumab for treatment of gastric cancer. *Arch Pathol Lab Med* 143:330–337, 2019
19. Herzberg B, Campo MJ, Gainor JF. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 22:81–88, 2017
20. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 30:2046–2054, 2012
21. Anceviski Hunter K, Socinski MA, Villaruz LC. PD-L1 testing in guiding patient selection for PD-1/PD-L1 inhibitor therapy in lung cancer. *Mol Diagn Ther* 22:1–10, 2018
22. Diggins LP, Hsueh EC. Utility of PD-L1 immunohistochemistry assays for predicting PD-1/PD-L1 inhibitor response. *Biomark Res* 5:12, 2017
23. Liu D, Wang SB, indeman W. Clinical applications of PD-L1 bioassays for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 10:110, 2017
24. Pu X, Wu L, Su D, et al. Immunotherapy for non-small cell lung cancers: biomarkers for predicting responses and strategies to overcome resistance. *BMC Cancer* 18:1082, 2018
25. Udall M, Rizzo M, Kenny J, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagn Pathol* 13:12, 2018
26. Hendry S, Byrne DJ, Wright GM, et al. Comparison of four PD-L1 immunohistochemical assays in lung cancer. *J Thorac Oncol* 13:367–376, 2018
27. Teglási V, Reiniger L, Fábrián K, et al. Evaluating the significance of density, localization, and PD-1/PD-L1 immunopositivity of mononuclear cells in the clinical course of lung adenocarcinoma patients with brain metastasis. *Neuro Oncol* 19:1058–1067, 2017
28. Shin J, Chung JH, Kim SH, et al. Effect of platinum-based chemotherapy on PD-L1 expression on tumor cells in non-small cell lung cancer. *Cancer Res Treat* 51:1086–1097, 2019
29. Shimizu K, Okita R, Saisho S, et al. Comparative study of the PD-L1 expression and CD8+ tumor-infiltrating lymphocyte between surgically resected and matched re-biopsy specimens in recurrent non-small cell lung cancer. *Ther Clin Risk Manag* 15:605–612, 2019
30. Rojkó L, Reiniger L, Teglási V, et al. Chemotherapy treatment is associated with altered PD-L1 expression in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 144:1219–1226, 2018
31. Sheng J, Fang W, Yu J, et al. Expression of programmed death ligand-1 on tumor cells varies pre and post chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 6:20090, 2016
32. Zhang P, Ma Y, Lv C, et al. Upregulation of programmed cell death ligand 1 promotes resistance response in non-small-cell lung cancer patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. *Cancer Sci* 107:1563–1571, 2016
33. Fenner MH, Possinger K. Chemotherapy for breast cancer brain metastases. *Onkologie* 25:474–479, 2002
34. Mansfield AS, Aubry MC, Moser JC, et al. Temporal and spatial discordance of programmed cell death-ligand 1 expression and lymphocyte tumor infiltration between paired primary lesions and brain metastases in lung cancer. *Ann Oncol* 27:1953–1958, 2016
35. Takamori S, Toyokawa G, Okamoto I, et al. Discrepancy in programmed cell death-ligand 1 between primary and metastatic non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 37:4223–4228, 2017
36. Wang H, Agulnik J, Kasymjanova G, et al. The metastatic site does not influence PD-L1 expression in advanced non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 132:36–38, 2019
37. Teglási V, Pipek O, Lózsa R, et al. PD-L1 expression of lung cancer cells, unlike infiltrating immune cells, is stable and unaffected by therapy during brain metastasis. *Clin Lung Cancer* 20:363–369, 2019
38. Kim S, Koh J, Kwon D, et al. Comparative analysis of PD-L1 expression between primary and metastatic pulmonary adenocarcinomas. *Eur J Cancer* 75:141–149, 2017
39. Zhou J, Gong Z, Jia Q, et al. Programmed death ligand 1 expression and CD8(+) tumor-infiltrating lymphocyte density differences between paired primary and brain metastatic lesions in non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 498:751–757, 2018
40. McCoach CE, Berge EM, Lu X, et al. A brief report of the status of central nervous system metastasis enrollment criteria for advanced non-small cell lung cancer clinical trials: a review of the clinicaltrials.gov trial registry. *J Thorac Oncol* 11:407–413, 2016
41. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 390:1853–1862, 2017
42. Dudnik E, Yust-Katz S, Nechushtan H, et al. Intracranial response to nivolumab in NSCLC patients with untreated or progressing CNS metastases. *Lung Cancer* 98:114–117, 2016
43. FDA Approves Merck's Keytruda (pembrolizumab) for First-Line Treatment of Certain Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2016. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-merck-s-keytruda-pembrolizumab-first-line-certain-patients-metastatic-non-small-cell-4449.html>
44. FDA Approves Merck's Keytruda (pembrolizumab) as First-Line Combination Therapy for Patients with Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Irrespective of PD-L1 Expression. 2017. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-merck-s-keytruda-pembrolizumab-first-line-combination-therapy-patients-metastatic-4533.html>
45. FDA Approves Keytruda (pembrolizumab) in Combination with Carboplatin and Either Paclitaxel or Nab-Paclitaxel for the First-Line Treatment of Patients with Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2018. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-keytruda-pembrolizumab-combination-carboplatin-either-paclitaxel-nab-paclitaxel-first-4853.html>
46. FDA Approves Genentech's Tecentriq in Combination With Avastin and Chemotherapy for the Initial Treatment of Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. 2018. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-genentech-s-tecentriq-combination-avastin-chemotherapy-initial-metastatic-non-squamous-4883.html>
47. FDA Approves Expanded Monotherapy Label for Merck's Keytruda (pembrolizumab) for First-Line Treatment of NSCLC. 2019. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-expanded-monotherapy-label-merck-s-keytruda-pembrolizumab-first-line-nscl-4949.html>
48. Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B, et al. Current status of immune checkpoint inhibition in early stage NSCLC. *Ann Oncol pii: mdz175*, 2019
49. Keohane D, Fitzgerald GP. The changing face of cancer treatments. *BMJ Case Rep* 2018. pii: bcr-2018-224784, 2018
50. Menon S, Shin S, Dy G. Advances in cancer immunotherapy in solid tumors. *Cancers (Basel)* 8 pii: E106, 2016
51. Smyth MJ, Ngiow SF, Ribas A, et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol* 13:143–158, 2016
52. Voong KR, Feliciano J, Becker D, et al. Beyond PD-L1 testing – emerging biomarkers for immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 5:376, 2017
53. Dempke WCM, Fenchel K, Dale SP. Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) as a biomarker for non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment – are we barking up the wrong tree? *Transl Lung Cancer Res* 7(Suppl 3):S275–S279, 2018
54. Chang L, Chang M, Chang HM, et al. Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 26:e15–e21, 2018
55. Warth A, Korner S, Penzel R, et al. Microsatellite instability in pulmonary adenocarcinomas: a comprehensive study of 480 cases. *Virchows Arch* 468:313–319, 2016