

A tüdőrák modern kezelése immunterápiával

BOGOS KRISZTINA, TEMESI GABRIELLA, PUCSOK MARIANNA, HORVÁTH LILLA, OSTOROS GYULA

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Bogos Krisztina, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet,
1121 Budapest, Korányi Frigyes u. 1., e-mail: bogos@koranyi.hu

Közlésre érkezett:

2025. augusztus 26.

Elfogadva:

2025. szeptember 29.

A nem kissejtes tüdőrák esetén mind a korai, mind a lokálisan kiterjedt, mind pedig az előrehaladott stádiumokban kulcsszerepet játszik a szisztémás kezelés, ezen belül az immunterápia. Míg a neoadjuváns kemoterápia immunterápiával történő kiegészítésének hatékonyságát egyre több adat támasztja alá, a célzott terápiáknak ebben az indikációban még nincs evidenciaértékű helye. A nem onkogénaddiktív esetekben a klinikai vizsgálatok eredményei alapján az adjuváns immunellenőrzőpont-gátló kezelésnek helye van a klinikai gyakorlatban. Több vizsgálat zárult pozitív eredménnyel a perioperatív immunterápia tekintetében is. Jelenleg a személyre szabott döntési folyamatban az onkoteam szerepe alapvető. Lokálisan kiterjedt esetekben a radiokemoterápia után alkalmazott immunkezelés szintén evidencia. Nem onkogénaddiktív metasztatikus nem kissejtes tüdőrákban az immunterápia helye jól meghatározott, mind monoterápia, mind pedig immun+kemoterápia kombinációja tekintetében. Kissejtes tüdőrákban is előrelépés tapasztalható limitált és extenzív stádiumban is. Extenzív stádium esetén PD-L1-gátlók platinabázisú kemoterápiához való hozzáadása ma már a standard of care. Újabb vizsgálat (ADRIATIC) jelentős túlélési előnyt jelez limitált betegség fennállásakor a radiokemoterápia után adott immunterápia alkalmazásával. *Magy Onkol* 69:443-449, 2025

Kulcsszavak: kissejtes tüdőrák, nem kissejtes tüdőrák, korai stádium, előrehaladott stádium, immunellenőrzőpont-gátló

In the case of non-small cell lung cancer, systemic treatment plays a key role in early, locally advanced as well as metastatic stages. The neoadjuvant approach is represented by the combination of immunotherapy+chemotherapy, while targeted therapy does not yet have an evidence-based place in this indication. Immune checkpoint inhibitor treatment has an important role in clinical practice in adjuvant setting as well. Several trials have also concluded with positive results regarding perioperative immunotherapy. Currently, the role of the multidisciplinary tumor board in the personalized decision-making process is essential. In locally advanced cases, immunotherapy after radiochemotherapy is also evidence-based. In advanced, non oncogene-addicted non-small cell lung cancer, the place of immunotherapy is well defined, both as monotherapy and in combination with chemotherapy. Progress has also been made in small cell lung cancer, both in extensive and limited stages, with immune checkpoint inhibitor treatment.

*Bogos K, Temesi G, Pucsok M, Horváth L, Ostoros G. Modern treatment of lung cancer with immunotherapy. *Magy Onkol* 69:443-449, 2025*

Keywords: small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, early stage, advanced stage, immune checkpoint inhibitor

BEVEZETÉS

Ismert ténynek tekinthető, hogy a tüdőrák szedi a legtöbb áldozatot, mind a nők, mind pedig a férfiak körében a szolid tumorok között [1]. Ez egyrészt a magas előfordulási aránynak köszönhető, másrészt pedig – legalábbis az utóbbi időkig – a rossz terápiás eredményeknek. Az utóbbi években széles körben alkalmazhatjuk az újabb terápiás modalitásokat, így a citotoxikus kemoterápia mellett egyre bővül a hatékony célzott kezelés lehetősége, s az immunterápia klinikai alkalmazhatósága valódi áttörést jelentett. Az antitest-gyógyszer konjugátumokkal is számos vizsgálat folyik, törzskönyvezett indikációval itt egyelőre a trasztuzumab deruxtekán és a daptotomab deruxtekán rendelkezik [2]. Az újabb, illetőleg a komplex kezelési lehetőségekkel érezhetően és kimutathatóan javultak a tüdőrákos betegek túlélési esélyei [3].

A kissejtes és a nem kissejtes tüdőrákot élesen el kell különítenünk egymástól. Előfordulhat akár azonos szervben lévő két különböző hisztológiai típusú daganat. A kissejtes tüdőrák (SCLC) a nem kissejtes tüdőrákhoz (NSCLC) képest az összes tüdőrákos eset kb. 13–15%-ában fordul elő, ez az arány a fejlett országokban csökkenő tendenciát mutat, vélhetően a dohányzási szokások megváltozása miatt. Az SCLC igen agresszív betegség, szűrésre, korai stádiumban való kimutatásra csekély lehetőség van [4]. A szisztémás kezelés lehetőségei az utóbbi negyven évben alig változtak. Ez az átok tört meg az utóbbi néhány évben az immunterápia beépítésének lehetőségével előrehaladott stádiumban. Az NSCLC esetében a rizikócsoporthoz, alacsony dóziszú, natív mellkasi CT-szűrés hatékonynak bizonyult [5, 6]. Kezelési lehetőségek tekintetében hatalmas fejlődést jelent az immunterápia alkalmazása, amely elsősorban a nem onkogénaddiktív daganatokra vonatkozik. Az ázsiai populációban az onkogénaddiktív tüdőrák aránya megközelíti az 50%-ot, a kaukázusi rasszhoz tartozó betegek esetén ez az arány 15–20% körüli. Gyakorlatilag kijelenthető, hogy nem onkogénaddiktív tüdőrák esetén, I-es stádium kivételével, felfedezési stádiumtól függetlenül az immunterápia beillesztése a komplex onkoterápiába igen hatékony, újabb lehetőség.

IMMUNTERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK, NEM KISSEJTES TÜDŐRÁK

Korai stádium

A műtéten átesett nem kissejtes tüdőrákos betegek ötéves túlélési aránya csupán 50% körüli. Az eddigi standard kezelésnek számító adjuváns platinabázisú kemoterápiával csupán 4–5%-os ötéves túlélési esély-növekedés mutatkozik [7]. A hazai gyakorlatot adjuváns indikációban II-es stádiumtól felfelé a citotoxikus kemoterápia jelenti. Figyelembe véve a citotoxikus kemoterápia mellékhatásprofilját, illetőleg a viszonylag csekély élettartam-nyereséget, újabb terápiás modalitások kutatása vált szükségessé. A műtét utáni patológiai stádium prognosztikus jelentősége mellett prediktív faktorokra, biomarkerekre is szükség lenne a megfelelő terápiás modalitások kiválasztásához. Így többek között a műtét előtti, utáni, illetőleg az adjuváns kezelése során mért keringő

tumor-DNS mennyiségének, illetve dinamikájának meghatározása, a minimális reziduális betegség kimutatása is fontos lehet a perioperatív terápiás modalitások eldöntésére [8].

Neoadjuváns immunterápia

Az esetleges mikrometasztázisok elpusztításának lehetőségén túl a neoadjuváns kezelés mellett szól, hogy a betegek jobban tolerálják a műtét előtti szisztémás kezelést. Az esetek egy részében azonban a neoadjuváns kezelés során progresszió mutatkozik, illetőleg kisebb arányban, de előfordulhat, hogy a neoadjuváns kezelés toxikus mellékhatásai nehezítik meg a reszekciós tüdőműtét elvégzését. Míg tüdőrák esetén a neoadjuváns kezelése célja jelenleg még nem lehet az, hogy a sebészeti reszekcióra nem alkalmas betegeket a neoadjuváns kezeléssel reszekábilissá tegyük, a tervezett műtét kiterjesztésének csökkentésére már vannak adatok. A CheckMate 816-os vizsgálat során a neoadjuvánsan 3 ciklusban adott nivolumab+platinium kettős kemoterápia vs. kemoterápia hatékonyságát vetették össze reszekábilis (I/B-IIIa) NSCLC esetében [9]. Az EGFR- és az ALK-génhibák kizárási tényezőt jelentettek. A vizsgálat elsődleges végpontjai a patológiai komplett terápiás válasz (pCR) és az esemény nélküli túlélés (EFS) voltak. Nézték továbbá a jelentős patológiai válasz (MPR) arányát is, amely a műteti speciménben észlelt tumorsejtek arányát 10%-nál kevesebbnek értékeli. Ebben a vizsgálatban a pCR-arány értéke kiemelkedően magasnak, 24%-nak bizonyult, összevetve a kemoterápiás karon észlelt 2,2%-kal. Az MPR-arány 37% vs. 9% volt. Megnézték, hogy van-e összefüggés az EFS és a pCR között. Igen jelentős EFS-előny mutatkozott azoknál a betegeknél, akiknél a műteti speciménben már nem találtak élő tumorsejtet, összevetve azokkal, akiknél bármilyen tumorsejtarány mutatkozott (kockázati arány [HR]: 0,18). Ezen vizsgálat eredményei alapján az FDA törzskönyvezte a nivolumab+platinium kettős kemoterápiát három ciklusban alkalmazva reszekábilis NSCLC esetén, neoadjuváns terápiaként. A PD-L1-pozitív betegek esetén a pCR-érték még magasabb, 32,6% volt, tehát praktikusán minden harmadik beteg esetén a műteti reszekátumban már nem volt fellelhető viabilis tumor. Az alcsoport-analízisek szerint III-as onkológiai stádium esetén mutatkozott a legjelentősebb EFS-előny, PD-L1-negativitás esetén ez az előny mérsékeltebb volt. Ezek alapján az EMA csak a PD-L1-pozitív betegeknél törzskönyvezte a neoadjuváns nivolumab+platinium kettős kemoterápiát. A legújabb adatok már az 5 éves túlélésről is beszámolnak. A nivolumab+kemoterápia karon 65%, míg a kontrollkaron 55% (HR: 0,72), a pCR-csoportban 95% vs. 56% (HR: 0,11) volt az 5 éves túlélési arány. Tehát a három ciklus neoadjuváns nivolumab+kemoterápiás kezelésre a betegek negyedénél lépett fel komplett patológiai válasz, s ezeknek csaknem mindegyike életben volt 5 év után.

Adjuváns immunterápia

Két fontos, pozitív adjuváns immunterápiás vizsgálat kerül ismertetésre az IMpower010 és a PEARLS formájában.

A nyílt, randomizált, kétkarú IMpower010 vizsgálatba [10] teljes reszekción átesett NSCLC-s betegeket vontak be. Adjuvánsan adott, ciszplatinbázisú kettős kemoterápia után, 1:1 randomizációval a betegek egy évig atezolizumabot kaptak, vagy legjobb gondoskodásban (BSC) részesültek. Bevonásra kerülhettek EGFR-mutáns és ALK-pozitív betegek is. A vizsgálat elsődleges végpontja a betegségmentes túlélés (DFS) volt. Az EGFR- és ALK-pozitív betegeknél nem mutatkozott hatékonyság. A legjobb DFS-eredmények a PD-L1-et magasan expresszáló ($\geq 50\%$) csoportban voltak kimutathatók. Már 5 éves követési adatokkal is rendelkezünk. A PD-L1 $\geq 50\%$ csoportban a DFS nem érte el a mediánértéket a vizsgálati csoportban, míg a kontrollcsoportban 41,1 hónapnak bizonyult (HR: 0,48). A teljes túlélés (OS) az atezolizumabkaron szintén még nem becsülhető, a kemoterápia+BSC karon 87,1 hónap (OS HR: 0,44). Öt év elteltével a betegek 82,1%-a van életben az atezolizumabkaron, és 63,7%-a a kemoterápia+BSC karon. Az EMA csak a PD-L1-et magasan expresszálóknál ($\geq 50\%$) törzskönyvezte az adjuváns citotoxikus kemoterápia utáni atezolizumabkezelést egyéves időtartamban adva.

A kettős vak, placebokontrollos PEARLS (KEYNOTE-091) vizsgálat [11] az adjuváns pembrolizumab hatékonyságát vizsgálta. Az IMpower010-zel szemben ebben a vizsgálatban nem volt kötelező az immunterápiát megelőző kemoterápia adása, és a betegek kb. 15%-a nem is kapott. Azon betegeknél, akik nem kaptak adjuvánsan citotoxikus kemoterápiát, a pembrolizumab adjuváns immunterápia nem bizonyult hatékonynak (HR [95% CI] 0,73 [0,60–0,89]). A PEARLS vizsgálat a teljes betegcsoport figyelembevételével az elsődleges végpont DFS tekintetében pozitív eredménnyel zárult (medián 53,6 vs. 42,0 hónap; HR 0,76, 95% CI 0,63–0,91, $p=0,0014$); míg kevésbé magyarázható módon a DFS-előny a PD-L1-et magasan expresszáló ($\geq 50\%$) csoportban nem volt szignifikáns (medián DFS még egyik karon sem elérhető; HR 0,82, 95% CI 0,57–1,18, $p=0,14$). Mind az FDA, mind pedig az EMA törzskönyvezte megelőző citotoxikus kemoterápia után az adjuváns pembrolizumabkezelést.

Perioperatív immunterápia

Számos klinikai vizsgálat mutat biztató eredményeket, illetőleg van folyamatban a perioperatív immunterápia hatékonyságát kutatva (KEYNOTE-671 – pembrolizumab, AEGEAN – durvalumab, CheckMate 77T – nivolumab). Ezen vizsgálatok végpontjai többek között az EFS, illetőleg az OS, elemzik a hatékonyságot a pCR, MPR és a biztonságosság szempontjából is. Összességében mindegyik vizsgálat eredményei biztatóak. A pembrolizumabmal kapcsolatos (KEYNOTE-671) vizsgálatnál már teljes túlélési adatokkal is rendelkezünk [12], amely alapján a négy ciklus pembrolizumab/ciszplatinbázisú kemoterápiát követő reszekciós tüdőműtét, majd tervezetten egy évig tartó pembrolizumabkezelés mind az FDA, mind pedig az EMA által törzskönyvezést nyert. A vizsgálatot stratifikálták a PD-L1-expresszió, a II-III-as betegségstádium, a nem laphámsejtes, illetőleg a laphámsejtes szövettani típusok

alapján. Kettős vizsgálati végpont az EFS és az OS volt. A másodlagos végpontok az MPR és a pCR voltak. Az EFS tekintetében a HR 0,58, az MPR-arány 30%, a pCR-arány 18%-nak bizonyult. A medián OS a kontrollcsoportban 52,4 hónap volt, míg a vizsgálati csoportban még a mediánértéket nem érték el 4 éves követésnél (HR: 0,72). Mind a laphámsejtes, mind pedig a nem laphámsejtes túlsúlyú nem kisesejtes tüdőrák esetén szignifikáns volt a túlélési előny a vizsgálati csoportban, csakúgy, mint az N státusztól függetlenül, illetőleg a II-es és a III-as stádiumban. A PD-L1-negatív betegeknél az OS-előny csekélyebb volt, míg a kevés számú soha nem dohányzóknál nem mutatkozott előny a kontrollcsoporthoz képest. A betegek egy része nem részesült adjuváns pembrolizumabkezelésben. Az adjuváns pembrolizumabterápiában részesültek esetén az EFS szignifikánsan hosszabb volt (HR: 0,54 vs. 0,63), hasonlóan az OS-értékekhez, támogatván a perioperatív immunterápia előnyét az adjuváns immunterápiával szemben.

A CheckMate 77T vizsgálatban a IIA-IIIB stádiumú betegek neoadjuvánsan nivolumabot (vagy placebót) és kemoterápiát, majd a műtétet követően egy évig adjuváns nivolumabot (vagy placebót) kaptak [13]. Az EFS tekintetében jelentős volt az immunterápia előnye (mEFS 40,1 vs. 17,0 hónap, HR: 0,59). A pCR-t elérő és az azt el nem érő betegek egyaránt profitáltak a nivolumab adásából, bár előbbieknél az EFS-arány nem meglepő módon jóval magasabb volt. A vizsgálat kezdetétől meghatározott időközönként monitorozták a keringő tumor-DNS (ctDNS) státuszt. A neoadjuváns kezelés indításakor és befejezésekor levett vérminták ctDNS-analízisét elvégezve azt találták, hogy a ctDNS-clearance jóval nagyobb arányú volt a nivolumab plusz kemoterápia karon, mint az önmagában adott neoadjuváns kemoterápia mellett (66% vs. 38%). A ctDNS-clearance-t mutató betegek viszonylag magas arányban értek el pCR-t (50% nivolumab+kemoterápia, 12% kemoterápia mellett), ctDNS-clearance nélkül viszont ennek elérésére nem volt reális esély (0% nivolumab+kemoterápia, 2% kemoterápia mellett). A ctDNS ismételt pozitívvá válására a posztoperatív periódusban a nivolumabkaron 8%-ban, a kontrollkaron 20%-ban volt példa, és ezt a jelenséget a pCR-t el nem érő betegeknél gyakrabban figyelték meg.

A hasonló felépítésű AEGEAN vizsgálatban [14] perioperatív durvalumabot alkalmaztak. A vizsgálat interim analízise során az EFS tekintetében a betegségkiújulás valószínűségének csökkenése 32% volt a perioperatív durvalumab csoportban a kontrollcsoporthoz képest. A pCR-arány 17,2% vs. 4,3%. A medián OS-adatok még nem érettek, a perioperatív durvalumabkezelés előnyét jelzik. A terápia alatt itt is végigkövették a ctDNS-státusz alakulását. Szintén azt tapasztalták, hogy a ctDNS-clearance-t elérő betegeknél hosszabb EFS várható. A neoadjuváns periódusban az előző vizsgálatnál nagyobb gyakorisággal vizsgálva a ctDNS-t azt is megállapították, hogy a korai clearance hiánya esetén nem valószínű, hogy a beteg pCR-t fog elérni. A pCR mellett a ctDNS-clearance fontos, független prediktora a terápiás válasznak, így ez a biomarker a liquid biopszia vezérelte

terápiás döntéseket elősegítve paradigmaváltáshoz vezethet a korai stádiumú NSCLC menedzsmentjében.

Kérdésként felmerül, hogy a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok alapján melyik immunterápiás modalitást alkalmazzuk korai stádiumban? A neoadjuváns immun+kemoterápiás hatékonysági adatok pCR esetén igen meggyőzőek, az 5 éves túlélés valószínűsége 90% feletti, így kérdéses ilyen esetben az adjuváns immunkezelés indikációja. pCR hiányában a posztoperatív immunterápia alkalmazása indokolt lehet. Az adjuváns immunkezelések elbírálásában a betegpreferencia is szerepet játszik. Általánosan azonban elmondható, hogy a komplex kezelési stratégiában az onkoteam döntése a meghatározó, amely többek között figyelembe veszi a betegség stádiumát, a PD-L1-expressziót, a beteg általános állapotát és preferenciáját és természetesen a finanszírozási lehetőségeket [15].

Lokálisan kiterjedt nem kissejtes tüdőrák immunterápiája

Lokálisan kiterjedt NSCLC esetén reszekciós tüdőműtétre a daganatos folyamat elhelyezkedése, mérete, a regionális nyirokcsomóáttétek pozíciója, mérete, illetőleg száma miatt nincs lehetőség. Ez összességében NSCLC esetén a betegek negyedénél fordul elő. A terápiás stratégiáról ebben az esetben is az onkoteam dönt. Amennyiben lehetséges, minden esetben radiokemoterápia az elsődlegesen választandó. A konkomittáló forma esetén jobbák az eredmények, a szekvenciális alkalmazása szintén hatékony, de kompromisszumos megoldás.

A PACIFIC fázis III-as klinikai vizsgálatba lokálisan kiterjedt, nem reszekábilis nem kissejtes tüdőrákos betegeket vontak be [16], amennyiben a megelőzően alkalmazott konkomittáló radiokemoterápiára (platinabázisú kettős kemoterápia és sugárterápia) nem progrediáltak, betegségstabilizáció vagy kedvező terápiás válasz alakult ki. A betegek egyik csoportja 2 hetente részesült durvalumab-monoterápiában (10 mg/ttkg), a másik csoport placebót kapott 2 hetente egy éven át, vagy progresszióig, vagy nem tolerálható toxicitás kialakulásáig. A vizsgálat elsődleges végpontjai a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak. A PFS megháromszorozódott a vizsgálati csoportban [5,6 vs. 16,8 hónap, HR 0,52]. Rendelkezünk már 5 éves túlélési adatokkal is, a PFS-értékek aránya lényegileg nem változott [33,1% vs. 19%], a medián OS 47,5 vs. 29,1 hónap [42,9 vs. 33,4%] (HR: 0,72). A túlélési eredmények PD-L1-pozitivitás esetén jobbák voltak, ezért az EMA csak ezen esetben törzskönyvezte a konszolidációs durvalumabterápiát, viszont alkalmazhatónak vélte szekvenciális radiokemoterápia után is.

A PACIFIC-6 vizsgálatban a szekvenciális radiokemoterápia után nézték a konszolidációs durvalumab hatékonyságát [17]. Mind a PFS, mind pedig az OS tekintetében igazolódott a konszolidációs immunkezelés hatékonysága (OS: 39 hó, PFS: 13,1 hó), amely alátámasztja, hogy a szekvenciális radiokemoterápia után is hatékony a konszolidációs immunkezelés, de a klinikai gyakorlatban a konkomittáló forma preferálandó.

Érdekes módon a PACIFIC-2 vizsgálat eredményei mind a PFS, mind pedig az OS tekintetében negatívak lettek [18]. Ebben a studyban a konkomittáló radiokemoterápiával együtt adták a durvalumabot, majd fenntartó durvalumabkezelést adtak. Ezen információk alapján a terápiás standard Európában a radiokemoterápia utáni, egyéves időtartamban adott konszolidációs durvalumabkezelés PD-L1-pozitivitás esetén.

Metasztatizáló, előrehaladott stádium

Az NSCLC-s betegek megközelítőleg fele előrehaladott stádiumban kerül felfedezésre [19]. Amennyiben a rizikócsoporthoz alacsony dózisú natív mellkas-CT finanszírozott formában széles körben bevezetésre kerül hazánkban, ez az arány javulni fog. Négyes stádium esetén is egyértelmű a paradigmaváltás a nem onkogénaddiktív NSCLC kezelésében. Amennyiben nem áll fenn az immunterápia kontraindikációja, az immunellenőrzőpont-gátló kezelésnek monoterápiában vagy a kemoterápiával való kombinációban is helye van. A klinikai vizsgálatok eredményei alapján előbb másod- és többedvonásban bizonyultak hatékonyak az immunterápiás szerek monoterápiában alkalmazva (nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab).

Elsőként mintegy 10 évvel ezelőtt került ismertetésre két, metastatizáló nem kissejtes tüdőrákkal foglalkozó klinikai vizsgálat eredménye, az adenokarcinómában, illetőleg a lap-hámsejtes karcinómában, második, illetőleg többedvonalas kezelésben a nivolumab hatékonyságát vizsgálva [CheckMate 017, CheckMate 057] [20, 21]. Mindkét vizsgálat a nivolumab hatékonyságát mutatta, az akkori standard docetaxelkezeléssel összevetve. E vizsgálatok alapján a nivolumab-monoterápia többedvonalban törzskönyvezést nyert, majd a későbbiekben az atezolizumab, illetőleg a pembrolizumab is. Ezután indult el a pozitív vizsgálatok sora, amely már első vonalban tanulmányozta az immunellenőrzőpont-gátló kezelések hatékonyságát, mind monoterápiában, mind pedig citotoxikus kemoterápiával kombinálva.

A PD-L1-et magasan expresszáló ($\geq 50\%$) NSCLC tumorok esetén elsővonalban hatékonyan alkalmazható immunellenőrzőpont-gátlók a pembrolizumab, atezolizumab és a cemiplimab [22–24]. Ebben az esetben elsődlegesen a monoterápia a standard, bár bizonyos esetekben immun+kemoterápia is alkalmazható az immun-monoterápia helyett (pl. soha nem dohányzók, nagy tumorterhelés, gyors progresszió), a monoterápia 75 év felett egyértelműen preferált. A klinikai vizsgálatok analízise azt mutatja, hogy PD-L1 $\geq 50\%$ esetén nincs szignifikáns túlélési (mOS) előny az immun- vs. immun+kemoterápia csoportban, de az mOS-előny a kombinációs csoportban a négy hónapot meghaladja [25,0 hó vs. 20,9 hó; HR: 0,82] [25]. A PD-L1-expresszió szintjétől függetlenül is igazolást nyert az immun- és citotoxikus kemoterápiás kezelés hatékonysága elsővonalban. A guideline-ok alapján a kombinációs immun+kemoterápia a PD-L1-expresszió ismeretének hiányában is adható a hatékonyság reményében. Sajnálatosan a hazai finanszírozási lehetőségek ezt nem engedik meg, minden esetben kötelező a PD-L1-státusz ismerete.

A pembrolizumab+pemetrexed+karboplatin kezeléssel kapcsolatos klinikai vizsgálat (KEYNOTE-189) [26, 27] esetén már hosszú túlélési adatokkal is rendelkezünk, amely azt igazolja, hogy IV-es stádiumú, nem laphámsejtes túlsúlyú NSCLC esetén az ötéves túlélési arány csaknem eléri a 20%-ot; ez ebben a betegcsoportban korábban elképzelhetetlen volt. A laphámsejtes NSCLC esetében (pembrolizumab+paklitaxel+karboplatin, KEYNOTE-407 vizsgálat) [28] hasonlóan kiválóak a túlélési eredmények (ötéves OS-arány: 18,4%).

A CheckMate 9LA vizsgálat szintén IV-es stádiumú NSCLC esetén vizsgálta a nivolumab+ipilimumab (immun+immun kombináció) [29], hozzáadott két ciklus indukciós platinabázisú kemoterápia hatékonyságát, összevetve a platinabázisú kemoterápiával. E vizsgálat szintén hatékonyságot mutatott az immun+kemoterápiás csoportban, a PD-L1-expressziótól, illetve hisztológiától függetlenül. A teljes betegcsoportban az újabb adatok szerint az ötéves túlélés szintén megközelíti a 20%-ot.

Az IMpower150 vizsgálatban [30] többek között az atezolizumab+paklitaxel+karboplatin+bevacizumab hatékonyságát vetették össze a paklitaxel+karboplatin+bevacizumab kezeléssel adenokarcinóma esetén. E négyes kombinációs kezelés is hatékony és törzskönyvezett indikáció metasztatizáló pulmonális adenokarcinóma fennállásakor, bár PD-L1-negatív esetekben kevésbé hatékony, illetőleg a bevacizumab hozzáadása a toxicitást növeli.

Az EMPOWER-Lung 1 vizsgálat alapján a cemiplimab (PD-1-gátló) szintén hatékony monoterápiában (PD-L1 $\geq$ 50%), az ötéves túlélési arány 29%-nak bizonyult. Kemoterápiával kombinálva PD-L1-expressziótól függetlenül is túlélési előnyt mutatott kemoterápiával összevetve.

A GEMSTONE 302 vizsgálat a szugemalimab (PD-L1-gátló)+kemoterápia hatékonyságát elemezte mind adenokarcinóma, mind pedig laphámsejtes előrehaladott stádiumú NSCLC esetén, összevetve a platinabázisú kemoterápiával [31]. Mind a PFS-, mind az OS-adatok az immunkombinációs kar szignifikáns túlélési előnyét jelzik (PFS HR: 0,48, OS HR: 0,65).

A fentiek alapján már a hosszú távú hatékonysági adatok is alátámasztják, hogy nem onkogénaddiktív metasztatikus NSCLC esetén az immun-monoterápia (PD-L1 $\geq$ 50%), illetőleg a PD-L1-státuszától független immun- és kemoterápia elsővonalbeli standard kezelés. Kérdésként felmerül, hogy a törzskönyvezett immunterápiás indikációk közül melyik immunterápiát preferáljuk első vonalban az onkoteam döntés során. A személyre szabott döntési folyamat során a beteg általános állapota, a PD-L1-státusz, a betegpreferencia, illetőleg a finanszírozási lehetőségek képezhetik a döntés alapját.

Hazai immunterápiás lehetőségek

Korai stádiumban jelenleg nincs finanszírozott immunterápiás lehetőség, sem a neoadjuváns, sem az adjuváns, sem pedig a perioperatív immunterápia vonatkozásában. Leginkább a neoadjuváns nivolumab+kemoterápiás indikáció hiányzik elsősorban III-as stádiumú, PD-L1-pozitív betegek esetén. A II-III-as stádiumú NSCLC kezelésében ez tűnik a legköltsé-

séghatékonyabbnak, mivel összesen 3 ciklus immun+kemoterápiáról van szó, és a terápiás eredmények, főként pCR esetében rendkívül biztatóak. A klinikai vizsgálatok meggyőző eredményei alapján szintén preferálható lehetne a PD-L1 $\geq$ 50% expresszáló tumorok adjuváns atezolizumabbal történő kezelése. Lokálisan kiterjedt stádiumban, PD-L1-pozitivitás esetén minden betegnél elérhető tételes finanszírozásban a durvalumab konszolidációs kezelés. Metasztatikus betegségben, PD-L1 $\geq$ 50% expresszáló tumorok esetén az utóbbi időben megjelent kedvező finanszírozási változások eredményeként mind a pembrolizumab-, mind pedig az atezolizumab-monoterápia tételesen finanszírozott. Az immun+kemoterápia tekintetében mind a pembrolizumabot, mind az atezolizumabot, mind pedig a nivolumabot és ipilimumabot tartalmazó kezelések finanszírozott formában elérhetőek. Sajnálatosan árnyalja a helyzetet, hogy első- és másodvonalas immunkezelések tekintetében is kötelező a PD-L1-státusz ismerete a finanszírozott terápiához, amely egyébként szakmailag kevésbé indokolt.

KISSEJTES TÜDŐRÁK

Korai, illetőleg lokálisan kiterjedt stádium

A kisesejtű tüdőrák nagyon korai stádiumban (very limited disease) történő felfedezése igen ritka, egyéb vizsgálatok kapcsán történik, általában a véletlen műve, illetőleg a nem verifikált esetekben a reszekciós tüdőműtét során kerülhet felfedezésre. Műtét után nyirokcsomó-érintettség nélkül is kötelező adjuváns kemoterápia adása, nyirokcsomó-érintettség esetén radiokemoterápia. A lokálisan kiterjedt stádium (limited disease – LDSCLC) az egyik hemitoraxra lokalizált folyamatot jelenti, amelynél a folyamat kiterjedtsége alkalmas sugárkezelésre, az eddigi gyakorlatot a szekvenciálisan vagy konkomittálisan adott radiokemoterápia jelentette [32]. A konkomittáló kezelésben napi egyszeri, illetőleg a napi kétszeri sugárkezelés ismert. Hazánkban még gyakran alkalmazunk szekvenciális terápiát, de a napi egyszeri sugárkezelés, konkomittáló kemoterápiával szintén a klinikai gyakorlat része. A napi kétszer alkalmazott sugárterápiát hazánkban jellemzően nem alkalmazzuk.

Az ADRIATIC multicentrikus, randomizált, kettős vak, fázis III-as vizsgálatba LDSCLC-s betegeket vontak be [33]. Konkomittáló (napi egyszeri vagy napi kétszeri sugárterápia) radiokemoterápia után, amennyiben progresszió nem igazolódott, a radiokemoterápia befejezésekor három csoportba randomizálták a betegeket. Az első csoportban a betegek durvalumabkezelést, a másik csoportban placebót, míg a harmadik csoportban durvalumab+tremelimumab konszolidációs kezelést kaptak progresszióig, nem tolerálható toxicitás megjelenéséig vagy összesen 24 hónapig. Hatékonyság szempontjából az első két kar (durvalumab vs. placebo) csoport adatait elemezték. A vizsgálat elsődleges végpontjai a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS). A medián OS a durvalumabos karban 55,9 hónapnak bizonyult, összevetve a placebokarban észlelt 33,4 hónappal (HR: 0,73). A medián PFS 16,6 hónap vs. 9,2 hónapnak bizonyult (HR: 0,76). A mellékhatásprofil tekintetében az immunkezeléssel kapcsolatos már ismert toxicitáson kívül

más nem jelentkezett. A konszolidációs durvalumabkezelés előnye fennállt függetlenül attól, hogy a betegek kaptak-e profilaktikus agyi besugárzást, a platina-etopozid kemoterápia során ciszplatint vagy karboplatint alkalmaztak, illetőleg, hogy a sugárkezelést napi egyszeri vagy kétszeri alkalmazásban kapták-e meg. Az ADRIATIC vizsgálat bizonyította a konszolidációs durvalumabkezelés egyértelmű hatékonyságát, ezáltal új terápiás standardról beszélhetünk LDSCCLC-ben. Ezen új terápiás metódus már az EMA által is törzskönyvezést nyert. Az európai törzskönyv engedélyezi a konkomitáló radiokemoterápia alkalmazása helyett a szekvenciális radiokemoterápiát is. A vizsgálati protokoll alapján legalább három ciklus kemoterápiának megfelelő dózist meg kell kapnia a betegeknek a sugárkezelés mellett a durvalumabterápia megkezdése előtt.

Előrehaladott (metasztatizáló) stádiumú kissejtes tüdőrák

Az utóbbi évtizedekben csekély előrelépés mutatkozott az előrehaladott stádiumú kissejtes tüdőrák (EDSCLC) kezelésében, a várható túlélés nyolc hónap körülinek bizonyult. Bár az SCLC-t még mindig homogén betegségeként kezeljük a klinikai gyakorlatban, újabb kutatások alapján már egyértelmű adatokkal rendelkezünk az SCLC heterogenitásáról. A neuroendokrin (NE) differenciáció alapján megkülönböztetünk NE-alacsony, NE-magas és non-NE alcsoportokat [34]. A molekuláris alcsoportok alapján vannak ASCL-vezérelt (SCLC-A), NEUROD1-vezérelt (SCLC-N), POU2F3-vezérelt (SCLC-P) és gyulladt (inflamed) SCLC (SCLC-I) alcsoportok. Az immunterápia vonatkozásában jobb hatékonyság várható az SCLC-I alcsoportban, amely a tumort infiltráló immunsejtek tekintetében „immunoázisnak” tekinthető.

EDSCLC esetén elsődleges megközelítésként sugárkezelés nem jöhet szóba, a kemoterápia kombinálása az immunellenőrzőpont-gátló kezelésekkel már a klinikai gyakorlat részévé vált hazánkban is. A platina+etopozid kezeléshez hozzáadott atezolizumab vagy durvalumab szignifikáns élettartam-meghosszabbodást eredményez a kemoterápiás karhoz képest. A CASPIAN III-as fázisú klinikai vizsgálat során [35] az egyik karban a durvalumabot (PD-L1-gátló), tremelimumabot (CTLA-4-gátló) etopozid és cisz/karboplatin kombinációban, a második karban a durvalumabot etopozid, cisz/karboplatin kombinációban vizsgálták az első vonalbeli EDSCLC-ben, összevetve a platina-etopozid kezeléssel. Négy ciklus kombinációs kezelés után, amennyiben progresszió nem mutatkozott, a vizsgálati karban fenntartó durvalumabkezeléssel folytatták a terápiát progresszióig, vagy nem tolerálható toxicitás kialakulásáig. A vizsgálatban statisztikailag szignifikáns előny volt látható mOS-ben a durvalumab+kemoterápiás kar javára: 13,0 vs. 10,3 hónap (HR 0,73), összevetve a platina-etopozid kezeléssel. A PFS némileg hosszabb volt a kemoterápiás csoportban (5,4 vs. 5,1 hó), az ORR jobbnak bizonyult a durvalumab+kemoterápiás karban (68% vs. 58%). A PD-L1-expressziós szint nem befolyásolta a terápiás eredményeket. E vizsgálat alapján durvalumab platina-etopoziddal történő kombinációja, majd

fenntartó durvalumabkezelés terápiás standarddá vált az EDSCLC-ben szenvedő ECOG PS 0-1-es betegek első vonalas kezelésében. A hároméves túlélési eredmények szerint a durvalumabcsoportban a betegek 18%-a volt életben, míg a placebocsoportban 5,8%.

A randomizált III-as fázisú IMpower133 vizsgálatba EDSCLC-s betegeket vontak be [36], akik négy ciklus karboplatin-etopozid kombináció mellé atezolizumabot (PD-L1-gátló) vagy placebót kaptak, ezt követően a nem progresszív betegek fenntartó atezolizumabbal vagy placebóval folytatták kezelésüket. Ez a vizsgálat is szignifikáns túlélési előnyt mutatott az atezolizumab esetében mOS-ben, 12,3 vs. 10,3 hónap (HR 0,70). A PFS 5,2 hónap volt az aktív, míg 4,3 hónap a kontrollkaron (HR 0,77). Az ORR tekintetében nem volt számottevő különbség (60,2%, illetve 64%). Bármely fokozatú toxicitás előfordulása hasonló volt a két vizsgálati csoport között. A daganat PD-L1- és TMB- (tumormutációs teher) szintje nem bizonyult prediktív biomarkernek. Ez a terápiás modalitás is kezelési standarddá vált.

Az IMbrella vizsgálatban a betegek hosszú távú túlélését elemezték. Öt év után a vizsgálati karban lévő betegek 12%-a volt életben [37]. A már korábban említett alcsoport-analízist is elvégezték, és azt találták, hogy az „inflamed” SCLC-I csoportban mutatkozott markánsabb túlélési előny.

Az ASTRUM-005 fázis III-as vizsgálatban EDSCLC esetén szerplulimab (PD-1-gátló)+kemoterápia vs. kemoterápia+placebo hatékonyságát elemezték [38]. Az elsődleges végpontként szereplő mOS a vizsgálati csoportban 15,8 hó vs. 11,1 hó összevetve a placebo+kemoterápiás csoporttal (HR: 0,61). Egy évnél a túlélési arány 60,7% vs. 47,8%, három évnél 24,8% vs. 9,8% volt. Az ázsiai és a nem ázsiai csoportokban az mOS lényegében nem különbözött (HR: 0,61 vs. 0,57). Előny mutatkozott a vizsgálat során a PFS tekintetében is (5,7 hó vs. 4,3 hó, HR: 0,48).

Izgalmas új terápiás lehetőséget jelent az IMforte vizsgálat [39]. EDSCLC esetén négy ciklus atezolizumab-, karboplatin-, etopozid-kezelés után a fenntartó atezolizumabkezelés mellé az egyik karban lurbinektedint adtak. Az atezolizumab+lurbinektedin csoportot összevetve az atezolizumabcsoporttal – a négy ciklus immun+kemoterápia után értékelve a PFS- és az OS-eredményeket – szignifikáns előny mutatkozott a vizsgálati karban (PFS: 5,4 vs. 2,1 hónap, HR: 0,54; OS: 13,2 vs. 10,6 hónap, HR: 0,73) a fenntartó atezolizumab-moterápiához képest.

Hazai terápiás lehetőségek

Jelenleg LDSCCLC-ben a konszolidációs durvalumabkezelés még nem finanszírozott indikáció. Azonban a vizsgálat igen meggyőző eredményei alapján reménykedhetünk, hogy ebben a rendkívül agresszív megbetegedésben a hazai betegek is mielőbb hozzájuthatnak a konszolidációs durvalumabkezeléshez.

EDSCLC esetén gyorsított egyedi méltányosságú elbírálás alapján minden beteg hozzájuthat az atezolizumab- vagy durvalumab-immunterápiához platinabázisú kemoterápiával kombinálva.

IRODALOM

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al: Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 73:233-254, 2023
- Smit E, Felip E, Uprety D, et al: Trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (DESTINY-Lung01): primary results of the HER2-overexpressing cohorts from a single-arm, phase trial. *Lancet Oncol* 25:439-454, 2024
- Kiss Z, Gálffy G, Müller V, et al: Significant changes in advanced lung cancer survival during the past decade in Hungary: impact of modern immunotherapy and the COVID-19 pandemic. *Front Oncol* 13:1207295, 2023
- Megyesfalvi Z, Gay CM, Popper H, et al: Clinical insights into small cell lung cancer: tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA Cancer J Clin* 73:620-652, 2023
- Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, et al: ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 30:3277-3294, 2020
- Kerpel-Fronius A, Monostori Z, Kovács G, et al: Nationwide lung cancer screening with low-dose computed tomography: implementation and first results of the HUNCHEST screening program. *Eur Radiol* 32:4457-4467, 2022
- Scagliotti GV, Vokes EE: Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for early-stage NSCLC. In: *The IASLC Multidisciplinary Approach to Thoracic Oncology*. Ed. Pass HI et al, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, pp. 705-722
- Cao W, Tang Q, Zeng J, et al: A review of biomarkers and their clinical impact in resected early-stage non-small-cell lung cancer. *Cancers (Basel)* 15:4561, 2023
- Forde PM, Spicer J, Lu S, et al: Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 386:1973-1985, 2022
- Felip E, Altorki N, Zhou C, et al: Five-year survival outcomes with atezolizumab after chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (IMpower010): an open-label, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 43:2343-2349, 2025
- O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomized, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:1274-1286, 2022
- Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, et al: Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 404:1240-1252, 2024
- Cascone T, Awad MM, Spicer JD, et al: Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 390:1756-1769, 2024
- Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al: Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 389:1672-1684, 2023
- Zhang W, Lian Z, Li Y, et al: Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy followed by adjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis of phase 3 clinical trials. *Front Immunol* 15:1359302, 2024
- Spigel DR, Fèvre-Finn C, Gray JE, et al: Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 40:1301-1311, 2022
- Garassino MC, Khalifa J, Reck M, et al: Durvalumab after sequential chemoradiotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer – final analysis from the phase II PACIFIC-6 trial. *ESMO Open* 10:105071, 2025
- Bradley JD, Sugawara S, Lee KH, et al: Durvalumab in combination with chemoradiotherapy for patients with unresectable stage III NSCLC: Final results from PACIFIC-2. *ESMO Open* 9:102986, 2024
- Bogos K, Ostoros G: Tüdörák. *Korányi Bulletin* 1:32-41, 2025
- Brahmer J, Reckamp K, Baas P, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:123-135, 2015
- Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:1627-1639, 2015
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al: Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 37:537-546, 2019
- Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al: Updated overall survival analysis from IMpower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naïve programmed death-ligand 1-selected NSCLC. *J Thorac Oncol* 16:1872-1882, 2021
- Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, et al: First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24:989-1001, 2023
- Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC, et al: Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score ≥ 50%: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 40(16_suppl):9000, 2022
- Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair M, et al: Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* 32:881-895, 2021
- Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al: Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol* 41:1992-1998, 2023
- Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. *J Clin Oncol* 41:1999-2006, 2023
- Carbone DP, Ciuleanu TE, Cobo M, et al: Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA. *ESMO Open* 10:105123, 2025
- Reck M, Mok TS, Nishio M, et al: Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 7:387-401, 2019
- Zhou C, Wang Z, Sun P, et al: Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. *Lancet Oncol* 23:220-233, 2022
- Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, et al: Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32:839-853, 2021
- Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al: Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 391:1313-1327, 2024
- Horváth L, Pozonec V, Ferencz B, et al: A kissejtes tüdörák kezelése. *Klin Onkol* 10:151-160, 2025
- Reck M, Mok TS, Nishio M, Chen Y, et al: Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 394:1929-1939, 2019
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al: First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 379:2220-2229, 2018
- Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, et al: Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. *Lung Cancer* 187:107924, 2024
- Cheng Y, Han L, Wu L, et al: Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial. *JAMA* 328:1223-1232, 2022
- Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV, et al: Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 405:2129-2143, 2025