

## **A lokálisan kiterjedt, III. stádiumú, inoperábilis, nem kissejtes tüdőrákos betegek diagnosztikai és kezelési stratégiája, betegmenedzsmentje**

*Bogos Krisztina, Gálffy Gabriella, Agócs László, Bajcsay András, Bittner Nóra, Csada Edit, Moldvay Judit, Pápai-Székely Zsolt, Ostoros Gyula, Sárosi Veronika, Tamási Lilla*

### **A Magyar Tüdőgyógyász Társaság Onkopulmonológiai Szekciójának ajánlása**

A tüdőrák mind világviszonylatban, mind Magyarországon első helyen áll a daganatos betegségek incidenciájában és mortalitásában. A kedvezőtlen prognózis különösen igaz volt a metasztatikus stádiumra, azonban a korábbi években hagyományos terápiának számító kemoradioterápia mellett a III., kuratív stádiumú nem kissejtes tüdőrákban is alacsony volt az 5 éves túlélők aránya (15-20%). Az elmúlt években robbanásszerű fejlődést tapasztalhattunk a nem kissejtes tüdőrák kezelésében a célzott terápiák és az immuno-onkológiai terápiák megjelenésének köszönhetően. 2018-ban a korai, III. stádiumú, inoperábilis nem kissejtes tüdőrák kezelésében is megjelent az első immunterápia, a betegek számára elérhetővé vált a konszolidációs durvalumab kezelés a kemoradioterápiát követően, amennyiben a beteg reagált a kemoradioterápiára és PD-L1 pozitivitás igazolható volt a tumorból. Ez az új terápiás lehetőség nagyban megnövelte a betegek progressziómentes és teljes túlélését. Jelen közlemény célja, hogy végig tárgyalja és egységesítse a III. stádiumú, inoperábilis, nem kissejtes tüdőrák diagnosztikai és kezelési stratégiáját, megfelelő betegmenedzsmentjét, ezáltal biztosítva, hogy minél több beteg a számára leghosszabb túlélést és megfelelő életminőséget adó terápiához juthasson.

Kulcsszavak: tüdőrák, III. stádium, inoperábilis, kemoradioterápia, durvalumab

*Lung cancer is the first in the incidence and mortality of cancer both in the world and in Hungary. The unfavourable prognosis was especially true for the metastatic stage, however the proportion of 5-year survivors was also low (15-20%) in curative, stage III non-small cell lung cancer in the patient with the previous standard of care chemoradiotherapy. In recent years, we have seen explosive advances in the treatment of non-small cell lung cancer due to the novel targeted and immuno-oncological therapies. In 2018, the first immunotherapy, the consolidation durvalumab also appeared in the treatment of stage III, inoperable non-small cell lung cancer, after chemoradiotherapy if*

*the tumor was responded to chemoradiotherapy and PD-L1 positivity was confirmed from the tumor. This new therapeutic option provided long-term clinical benefit for the patient. The purpose of this publication is to discuss and standardize Stage III, inoperable, non-small cell lung cancer diagnostic and treatment strategy, appropriate patient management with ensuring that as many patients as possible have access to most favourable therapy.*

*Keywords: lung cancer, stage III, inoperable, chemoradiotherapy, durvalumab*

## **Bevezetés**

Ismert tény, hogy a tüdőrák világviszonylatban és Magyarországon is első helyen áll a daganatos betegségek incidenciájában és mortalitásában egyaránt. 2018-ban a Globocan adatai alapján Magyarországon 11 004 új tüdőrákos esetet jelentettek, ami a tumoros megbetegedések több mint 15 %-át tette ki. A mortalitás a nemzetközi adatokhoz hasonlóan hazánkban is magasan vezet a tumorok között, a 2018-as adatok alapján 26,9 %(1). 2011 és 2016 között 6 996-7 158 új tüdőrákos esetet és 6045-6465 bármely okból bekövetkező halálesetet regisztráltak évente a NEAK adatbázisában. Az életkorral korrigált tüdőrák incidenciája a férfiak körében 115,7–101,6 / 100 000 személy/év értékre csökkent, míg a nők körében 48,3-ról 50,3 / 100 000 fő/ év értékre emelkedett (2). Bizakodásra ad okot, hogy az elmúlt években robbanásszerű fejlődést tapasztalhattunk a nem kissejtes tüdőrák kezelésében, mind a célzott terápiák, mind az immuno-onkológiai terápiák, ill. ezek különböző kombinációi tekintetében. Eleinte csak az előrehaladott stádiumú tumorokban történtek klinikai vizsgálatok, majd ezek eredményeként törzskönyvezték az új terápiás lehetőségeket, ami a metasztatikus stádium ESMO terápiás ajánlásának folyamatos frissítésében is megmutatkozott. Nagy előrelépés volt, amikor 2018-ban a PACIFIC vizsgálat alapján megkapta az első immuno-onkológiai terápia, a durvalumab a korai, III. stádiumú nem kissejtes tüdőrákban az EMA törzskönyvet olyan irrezekábilis tüdőrák esetén, amikor a daganat tumorsejtjében  $\geq 1\%$  PD-L1 (Programmed death-ligand 1)-expresszió mutatható ki, és a betegség a platina-alapú kemo-irradiáció után nem progrediált (3). Az egymásra épülő terápiák, a kemoterápia, sugárterápia, immunterápia szinergista hatásának köszönhetően a PACIFIC vizsgálatban a durvalumab kezelés mind a progressziómentes túlélés, mind a teljes túlélés tekintetében kiemelkedő előnyt adott a betegeknek (4). Szakmai ajánlásunk keretében fontos feladatnak tartjuk, hogy részletesen áttekintsük a betegvezetés kritikus pontjait a diagnózis felállítástól a durvalumab kezelés befejezéséig, annak érdekében,

hogy a betegek hozzájussanak a számukra minél hosszabb, minél jobb minőségű életet biztosító kezelésekhez.

A nem reszekábilis, lokálisan kiterjedt, nem kissejtes tüdőrák körülbelül a betegek egyharmadát - egynegyedét teszi ki. E betegcsoport önmagában is rendkívül heterogén, egészen a T1aN2 (bulky) M0 stádiumtól (III/A), a T4N3M0 (III/C) stádiumig. A stádium beosztásnak megfelelően a betegség prognózisa, kivizsgálása, megfelelő terápiája is igen heterogén. A megfelelő diagnosztikai eljárások és kezelés megtalálásában igen fontos a multidiszciplináris megközelítés. A képalkotók szerepe alapvető már a stádium megállapításában, ugyanakkor mindjárt az elején el kell dönteni, hogy reszekábilis, marginálisan reszekábilis vagy irreszekábilis a tumor, mivel ez a későbbi kivizsgálást és terápiát is befolyásolja. Az onkoteamen mellkassebész mondja ki a végső szót a daganat reszekálhatóságával kapcsolatban, illetőleg közös a döntés, hogy a nyirokcsomó „down staging” tekintetében van-e lehetőség esetleges neoadjuváns kezelés alkalmazására. Az invazív diagnosztika (főként hörgőtükörözés, esetleg CT vezérelt biopszia, illetőleg diagnosztikus műtét) szintén komplex feladat. A patológus szerepe fontos a szövettani diagnózis felállításában, illetőleg amennyiben irreszekábilis tumorról beszélünk, a PDL1 meghatározás tekintetében is. Jelenleg a gyakorlatban PDL1 státuszt csak szövettani mintából, illetőleg sejtblokk technika segítségével lehet meghatározni. Önmagában a citológiai minta nem elégséges. Amennyiben a sebészeti reszekció lehetősége nem áll fenn, a döntés a sugárterápiára, illetőleg a szisztémás kezelésre vonatkozik. Onkoteam dönt továbbá a kemoradioterápia mikéntjéről is. Eldönti, hogy realitás-e a konkomitáló, vagy a szekvenciális kemoradioterápia alkalmazása. A megfelelő kemoterápiás protokoll tekintetében a tüdőgyógyász klinikai onkológus tesz javaslatot. A konszolidációs immunterápia vonatkozásában – a PDL1 státusz ismeretében- ismételt konzultáció formájában, a kemoradioterápiára adott válasz figyelembevételével az onkoterápiás bizottság dönt. Fontos szempont, hogy a beteg minél előbb megkapja a konszolidációs kezelést, ezért időben meg kell kérni a restaginghez a CT vizsgálatot. A PACIFIC vizsgálat eredményei alapján a komplex kemoradioterápia, majd immunterápia alkalmazásával jelentősen megnőnek a betegek túlélési esélyei (5). Bár még a PACIFIC vizsgálatban nem rendelkezünk öt éves túlélési adatokkal, de a négy éves túlélési mutató majdnem ötven százalékos (49,6%) aránya rendkívül biztató (6). A komplex kezeléssel feltehetőleg nem lesz ritka a gyógyult betegek aránya sem. A PACIFIC vizsgálat eredményei alapján, ez év első felében megjelenő ESMO eUpdate IA evidenciával ajánlja a durvalumab kezelést a törzskönyvnek megfelelő

indikációban (7). A következőkben megtárgyaljuk a fent említett diagnosztikus és kezelési modalitásokat annak a reményében, hogy e rendkívül heterogén betegséget hazánkban a leghatékonyabban, egységes elvek alapján tudjuk ellátni.

### ***Bronchoszkópia, citológiai, hisztológiai megfelelő mintavétel jelentősége a diagnózis felállításában, a PDL1 meghatározásban***

A távoli metasztázis nélküli, mediasztinális és/vagy hilusi nyirokcsomó érintettséget mutató tüdődaganatok diagnosztikájában és stádium meghatározásában számos módszer áll rendelkezésünkre, melyek közös jellemzője, hogy a sebészi stagingnél kevésbé invazívak, a beteg számára kevésbé megterhelőek és olcsóbbak. A pontos patológiai diagnózis felállításához megfelelő minőségű és mennyiségű mintára van szükség. A molekuláris genetikai vizsgálatok a korábbiaknál több, jó minőségű, azaz megfelelő mennyiségű tumorsejtet tartalmazó daganatot igényelnek. A különböző mintavételi módszerek alkalmazása a rendelkezésre álló eszközök, illetve a gyakorlat függvénye.

A kivizsgálás során elvégzett képalkotó vizsgálatok (CT, PET-CT) alapján a kezelőorvos kiválasztja az adott esetben legmegfelelőbb módszert a diagnózis felállítására, és a betegség stádiumának meghatározására (8). A döntést befolyásolhatja a rendelkezésre álló személyi és tárgyi feltételek megléte, vagy hiánya. Napjainkban a megfelelő mintavétel nemcsak a diagnózis felállításához elengedhetetlen, a daganat pontos típusának meghatározásához, a molekuláris genetikai tesztek elvégzéséhez egyre több mintára van szükség. Számos módszer áll rendelkezésre a megfelelő mintához jutáshoz, a diagnosztikus megközelítés kiválasztásakor figyelembe kell venni az adott eljárás invazivitását ugyanúgy, mint a mintavétel helyét, megközelíthetőségét, a beteg általános állapotát, valamint a vizsgáló gyakorlatát (9).

A célzott, személyre szabott terápiák korában egyre nagyobb igény mutatkozik megfelelő mennyiségű, és minőségű mintára. Bár a molekuláris patológiai vizsgálatok jelentős részét megfelelő minőségű citológiai mintából is el lehet végezni, a PDL1 szint meghatározásához szövettani mintára van szükség. Sejtblokk technikával feldolgozott citológiai minta is alkalmas lehet. Ezeknek az igényeknek megfelelni akkor lehet, ha a vizsgálat során biztosítani tudjuk a lehető legnagyobb komfortot mind a beteg, mind a vizsgáló számára. Éber szedáció alkalmazása mellett a beteg általában nyugodtan tudja tolerálni az esetenként hosszabb vizsgálati időt is. Egyes speciális esetekben

szükségessé válhat intubáció, és relaxáns alkalmazása is az optimális mintavétel biztosítására. Annak érdekében, hogy a beteg számára legmegfelelőbb terápiás döntést lehessen hozni, az eredeti diagnózis felállításakor ugyanúgy, mint a terápia mellett fellépő esetleges rezisztencia kialakulásakor, egy tüdődaganatos beteg útja során manapság nem ritkán két, néha több alkalommal is sor kerülhet diagnosztikus vizsgálat végzésére. A betegek együttműködését a komfortos, amnéziát biztosító szedáció jelentősen javítja. A progresszió esetén igazolt megváltozott szövettani kép nem ritkán új terápiás lehetőségeket hozhat. Éppen ez az igény vezetett és vezet a diagnosztikus bronchológia fejlődéséhez napjainkban (12).

**Flexibilis bronchoszkópia** során a képalkotó vizsgálatok figyelembevételével előzetesen megtervezzük az elváltozáshoz vezető utat. Az endobronchiálisan látható tumorok esetében a diagnosztikus eredményesség 80% feletti, ilyenkor 3-5 mintát veszünk. Perifériás, különösen 2 cm-nél kisebb átmérőjű tumor esetén az eredményesség 20-40%. Ilyenkor röntgen átvilágító segítségével lokalizáljuk az elváltozást. A perifériás tumorok pontosabb lokalizálásához különféle navigációs technikákat is alkalmazhatunk, ilyen a lineáris endobronchiális ultrahang, valamint az elektromágneses navigáció. Használatukkal a diagnosztikus eredményesség javítható.

**Transzbronchiális túaspiráció (TBNA)**, vagy Wang biopszia, biztonságos, és olcsó diagnosztikus módszer, segítségével minden diagnosztikus tevékenységet végző bronchológiai laborban el lehet, és kell végezni a képalkotó által lokalizált nyirokcsomókból történő mintavételt, különösen a 7-es, 4R, 11R, 11L nyirokcsomókból, amennyiben ez a diagnózis felállításához, vagy a stádium meghatározásához szükséges. Az eredményesség 80-90% közötti (10).

**Endoszkópos ultrahang (EUS)** segítségével a nyelőcső falán keresztül történik a mintavétel. A módszer segítségével elérhető a 9, 8, 7, 4L, és 5-ös nyirokcsomó régió, vérzés és infekció rizikója nélkül. A nyirokcsomókon túlmenően a vizsgálat során elérhetővé válik a bal mellékvese régiója és a máj is, így IV. stádium igazolására is alkalmas lehet.

**Endobronchiális ultrahang (EBUS)** vizsgálatokat eredetileg a mediasztinális daganatos nyirokcsomók igazolására fejlesztették ki, manapság azonban széles körben használjuk centrális, hagyományos módszerekkel nem megközelíthető tumorok igazolására is. A TBNA-hoz hasonló tú útját valós idejű ultrahangos képpel tudjuk követni, így apró

nyirokcsomókat is diagnosztizálni lehet. Hasonlóan a hagyományos TBNA-hoz, ezzel a módszerrel a felső mediasztinális, paratracheális, szubkarinális, illetve hilusi nyirokcsomókat is elérhetjük, azonban a paraaortikus, aortopulmonáris ablak, subaortikus nyirokcsomók nem. A diagnosztikus találati arány magas, a szenzitivitás 90% feletti, a negatív prediktív érték (NPV) 93% (11).

**Kombinált EUS/EBUS vagy EUSB** során a nyelőcső és a légutak felőli ultrahangos vizsgálatot egy eszközzel, egy ülésben végezzük el. Először a légutak felől elérhető nyirokcsomókat keressük fel, és mintázzuk, majd a bronchoszkópot a nyelőcsőbe vezetve az EUS által elérhető régiókat is felkeressük. A két módszer egymást kiegészíti, együttes alkalmazásukkal csaknem teljes mediasztinális stagingre ad lehetőséget (12).

Távoli áttét nélküli tüdőrákos betegeknél a mediasztinális nyirokcsomók érintettségének igazolása, illetve kizárása elengedhetetlen a megfelelő terápiás döntések meghozatalához. Az, hogy milyen módszereket alkalmazunk, elsősorban a rendelkezésre álló diagnosztikus eszközöktől függ. Valamennyi eljárásra igaz, hogy gyakorlatot, vizsgálói ügyességet igényel az irodalmi adatokhoz közeli eredmények eléréséhez. Vannak olyan régiók, amik csak egy dedikált módszerrel közelíthetők meg. Távoli áttét nélküli tumorok esetén, kismértékben megnagyobbodott mediasztinális nyirokcsomók esetén (PET pozitivitástól függetlenül) invazív staging javasolt. Ugyancsak normál méretű, de PET pozitív nyirokcsomók esetén, terápiás konzekvencia fennállása esetén invazív staging szükséges. Biztos, részletes szövettani lelet birtokában, PET-CT által malignusnak véleményezett N2 és N3 státusz a helyi viszonyoknak megfelelően stádium-meghatározás céljából elfogadható. N2-N3 gyanúja esetén az endoszkópos technikák (EBUS, EUS, illetve EUSB) javasoltak a sebészi módszerek előtt.

### ***TNM beosztás jelentősége a III. stádiumú betegeknél (13)***

A Union Internationale Contre le Cancer (UICC) és az American Joint Committee on Cancer (AJCC) a nem kissejtes tüdőrák T (tumor) N (nyirokcsomó) és M (metasztázis) státusz szerint történő klasszifikáció 7. kiadásának 2017-es felülvizsgálata alapján a 8. kiadásban számos változás történt. Az új stádium beosztás amellelt, hogy egyértelműsíti a klinikai vizsgálatok betegpopulációjának meghatározását, elősegíti a klinikai gyakorlat standardizálását is. (1. táblázat)

1. táblázat: A III. stádiumú, nem kissejtes tüdőrák T és N alcsoportjai. JCC/UICC 8. kiadás

|  |
|--|
| T1a $\leq 1$ cm  |
| <b>T1b <math>&gt;1</math> cm <math>\leq 2</math> cm</b>  |
| <b>T1c <math>&gt; 2</math> cm <math>\leq 3</math> cm</b>   |
| T2a $>3$ cm $\leq 4$ cm  |
| <b>T2b <math>&gt;4</math> cm <math>\leq 5</math> cm</b>  |
| <b>T3 <math>&gt;5</math> cm <math>\leq 7</math> cm</b> vagy a tumor involválta a mellkasfalat, perikardiumot, n. phrenicust, vagy szeparált tumor ugyanabban a lebenyben   |
| <b>T4 <math>&gt;7</math> cm</b> vagy a tumor involválta a mediasztinumot, diaphragmat, szívet, nagy ereket, n. laringealis recurrenst, karinát, tracheát, oesophagust, gerincoszlopot, vagy szeparált tumor a különböző, ipsilaterális tüdő lebenyben. |
| NO: Nincs regionális nyirokcsomó áttét   |
| N1: Ipsilaterális pulmonalis vagy hilusi nyirokcsomó metasztázis   |
| N2: Ipsilateralis mediasztinális/szubkarinalis nyirokcsomó metasztázis   |

### A III. stádiumot érintő legfontosabb újdonságok

A TNM klasszifikáció 8. változatának módosításai érintették a III. stádiumú tüdőrákot is. Egy új, IIIC alcsoport jelent meg, és egyes TNM alcsoport kritériumok megváltoztak. A módosítások nemcsak az egyes TNM alcsoportokba sorolásokban mutatkoztak meg, hanem már a tumor nagysága alapján is több T alcsoportot alakítottak ki. Az alábbi új tumorméretű T csoportokat hozták létre: T1a,  $\leq 1$  cm; T1b,  $> 1-2$  cm; T1c,  $> 2-3$  cm; T2a,  $> 3-4$  cm; T2b,  $> 4-5$  cm; T3,  $> 5-7$  cm; és T4,  $> 7$  cm.

A korábbi T1a és b helyett most T1a, 1b, és 1c alcsoportot alakítottak ki, a T1a  $\leq 2$  cm alcsoport kettéválasztásával létrehozva a T1a  $\leq 1$  cm és a T1b  $> 1$  cm  $\leq 2$  cm alcsoportokat. A korábbi T1b alcsoport ( $> 2$  cm  $\leq 3$  cm) így T1c alcsoporttá alakult.

T2-be a korábbi  $> 3$  cm  $\leq 7$  cm helyett a  $> 3$  cm  $\leq 5$  cm nagyságot határozták meg új kritériumként (T2a korábbi  $> 3$  cm  $\leq 5$  cm helyett  $> 3$  cm  $\leq 4$  cm; T2b a korábbi  $> 5$  cm  $\leq 7$  cm helyett  $> 4$  cm  $\leq 5$  cm), és a korábban T2b-nek számító,  $> 5$  cm  $\leq 7$  cm nagyságú tumorok átkerültek a T3 csoportba. A  $> 7$  cm nagyságú tumorokat a T4 csoportba a sorolták. A tumor elhelyezkedése alapján is történtek módosítások, így pl. eltűnt a

keveset használt mediasztinális pleura érintettség a T klasszifikáció kritériumai közül, ugyanakkor a diaphragma érintettség a T4 alcsoportba, a carinától 2 cm-re elhelyezkedő daganatok, mivel jobb a prognózisuk a többi T3 kritériumnál, T2 besorolásba kerültek.

A nyirokcsomó komponensek kritériumai nem változtak, és a III. stádiumba továbbra is csak az M0, vagyis távoli áttét nélküli tumorok tartoznak. (2. táblázat)

2. táblázat JCC/UICC 7. és 8. kiadás

| <b>7. kiadvány: anatómiai stádium/prognosztikai csoport<sup>1</sup></b> |     |    |    |
|---|-----|----|----|
| IIIA stádium  | T1a | N2 | M0 |
|   | T1b | N2 | M0 |
|   |     |    |    |
|   | T2a | N2 | M0 |
|   | T2b | N2 | M0 |
|   | T3  | N1 | M0 |
|   | T3  | N2 | M0 |
|   | T4  | N0 | M0 |
|   | T4  | N1 | M0 |
| IIIB stádium  | T1a | N3 | M0 |
|   | T1b | N3 | M0 |
|   |     |    |    |
|   | T2a | N3 | M0 |
|   | T2b | N3 | M0 |
|   |     |    |    |
|   | T3  | N3 | M0 |
|   | T4  | N2 | M0 |
| T4  | N3  | M0 |    |



| 8. kiadvány: anatómiai stádium/prognosztikai csoport <sup>2</sup> |     |    |    |
|---|-----|----|----|
| IIIA stádium  | T1a | N2 | M0 |
|   | T1b | N2 | M0 |
|   | T1c | N2 | M0 |
|   | T2a | N2 | M0 |
|   | T2b | N2 | M0 |
|   | T3  | N1 | M0 |
|   |     |    |    |
|   | T4  | N0 | M0 |
|   | T4  | N1 | M0 |
| IIIB stádium  | T1a | N3 | M0 |
|   | T1b | N3 | M0 |
|   | T1c | N3 | M0 |
|   | T2a | N3 | M0 |
|   | T2b | N3 | M0 |
|   | T3  | N2 | M0 |
|   |     |    |    |
|   | T4  | N2 | M0 |
|   |     |    |    |
| IIIC stádium  | T3  | N3 | M0 |
|   | T4  | N3 | M0 |

Ahogy a fenti táblázatból is látható, a III. stádiumú nem kissejtes tüdőrák egy igen heterogén betegcsoport. Ide tartozik az egészen kicsi,  $\leq 1$  cm tumor azonos oldali vagy ellenoldali mediasztinális nyirokcsomó metasztázissal (T1aN2 – IIIA stádium, T1aN3 – IIIB stádium). De III. stádiumú a nem kissejtes tüdőrák akkor is, ha a kifejezetten nagy tumortömeg, **>7 cm** tumor ( T4) mellett nem igazolható nyirokcsomó érintettség (T4N0 – IIIA stádium), vagy ugyanez a tumor ellenoldali hlusi nyirokcsomó metasztázissal jár (T4N3 – IIIC stádium). A terápiás választást nagyban befolyásolja, hogy a III. stádiumon belül melyik kategóriába tartozik a beteg, a stádium meghatározás számtalan egyéb tényező figyelembevételével annak meghatározásában is segít, hogy reszekábilis vagy irreszekábilis-e a tumor.

IIIA/B stádiumban a tumorok egy része potenciálisan reszekábilis, más részük potenciálisan reszekábilis az inkomplett reszekció lehetőségével, egyes ide sorolt tumorok pedig irreszekábilisak is lehetnek. IIIB és IIIC stádiumban a tumorok általában

irreszekábilisak. A reszekabilitást az ESMO guideline a nyirokcsomó érintettség alapján értékeli. Az N0 és N1 nyirokcsomókkal társuló betegségeket még egyértelműen a reszekábilis tumorok közé sorolja. Az N1 betegség általában IIB stádiumba tartozik, azonban a T3-T4N1M0 tumorok már a IIIA stádiumba sorolandók. N2 esetén már nem ilyen egyértelmű a döntés. Az N2 nyirokcsomó lehet még potenciálisan reszekábilis elhelyezkedésű, és tartozhat a már egyértelműen irreszekábilis, kiterjedt mediasztinális nyirokcsomók közé. N3 nyirokcsomónál, akár kis tumorral (például T1aN3 – IIIB stádium) vagy nagyobb tumortömeeggel (mint például az új, IIIC alcsoportba tartozó T3N3M0/T4N3M0 daganatoknál) társul, már nem jöhet szóba műtéti eltávolítása a tumornak. A III. stádium különböző alcsoportjainak operabilitását a következő fejezet részletesen tárgyalja.

A TNM beosztás módosítása, amellel hogy pontosabb támpontot ad a megfelelő terápia kiválasztásához, nagyobb segítséget ad a betegség prognózisának meghatározásához. ( 3. táblázat)

### ***Operabilitás sebészi szempontjai a III. stádiumú NSCLC-ben***

A tüdőrákos betegek többsége előrehaladott III. vagy IV. stádiumban kerül orvoshoz. Ha nincs távoli áttét, de a mellkasban a nyirokutak mentén a tumor már tovaterjedt (N2, N3), vagy ha a daganat szomszédos szervet érintett (T3-4), akkor a daganatot III. stádiumba soroljuk. A III. stádiumot az IASLC 8. tüdőrák TNM kiadása három alcsoportra, IIIA (T1-2N2M0, T3N1M0, T4N0-1M0), IIIB (T4N2M0, T1-4N3M0) és IIIC (T3-4N3M0) osztotta. Kezelés nélkül a medián túlélés 7 hónap, az 1 éves túlélés 10% és két éven belül minden beteg meghal. Általánosan megállapítható, hogy sebészi beavatkozásnak (komplex onkológiai kezelés részeként) csak a IIIA és szelektált esetekben esetleg IIIB stádiumban van helye. A IIIC stádiumba tartozó betegek szinte kivétel nélkül onkológiailag inoperábilisnak tekintendők.

3. táblázat: 5-éves túlélés a III. stádiumú, nem kissejtes tüdőrákban ISSLC / International System for Staging Lung Cancers 8. kiadás TNM beosztás alapján

| STÁDIUM <sup>1,2</sup> | T          | NM   | 5 ÉVES TÚLÉLÉS (%) <sup>1</sup> |                    |
|------------------------|------------|------|---------------------------------|--------------------|
|                        |            |      | KLINIKAI<br>TNM                 | PATHOLÓGIAI<br>TNM |
| IIIA                   | T1a        | N2M0 | 34%                             | 50%                |
|                        | T1b        | N2M0 | 34%                             | 50%                |
|                        | T1c        | N2M0 | 34%                             | 50%                |
|                        | T2a        | N2M0 | 27%                             | 39%                |
|                        | T2b        | N2M0 | 27%                             | 39%                |
|                        | T3         | N1M0 | 30%                             | 36%                |
|                        | T4 (>7 cm) | N0M0 | 17%                             | 48%                |
|                        | T4         | N1M0 | 18%                             | 34%                |
| IIIB                   | T1a        | N3M0 | 22%                             | 40%                |
|                        | T1b        | N3M0 | 22%                             | 40%                |
|                        | T1c        | N3M0 | 22%                             | 40%                |
|                        | T2a        | N3M0 | 9%                              | 40%                |
|                        | T2b        | N3M0 | 9%                              | 40%                |
|                        | T3         | N2M0 | 21%                             | 26%                |
|                        | T4         | N2M0 | 9%                              | 24%                |
| IIIC                   | T3         | N3M0 | 9%                              | 7%                 |
|                        | T4         | N3M0 | 5%                              | 15%                |

## IIIA (N2) stádium

A tüdőrákos betegek nagy része a betegség felfedezésének pillanatában már előrehaladott, III-IV. stádiumban van (l. 2. és 3. táblázat)

Magyarországon a tüdőrákos betegek kb. 13%-a került 2019-ben IIIA(N2) stádiumban felfedezésre(14). A kemoterápia, a sugárterápia, valamint a minimál invazív sebészeti technikák fejlődése ellenére a IIIA betegek között kevés a hosszútávú túlélő. A lokálisan kiterjedt (T3-4N0-1) csoport túlélési esélyeit alapvetően a T faktor határozza meg és az N1-szint érintettsége csak negatív prognosztikai tényező. Míg a T3-4 betegek bravúros sebészi kezeléséről és hosszútávú túléléséről számtalan cikk jelent meg a nemzetközi irodalomban, addig az N2 betegek onkológiai kezelése régóta ellentmondásos. Rosell 1994-ben megjelent tanulmányában megállapította, hogy a preoperatív kemoterápia a medián túlélést 8 hónapról 26 hónapra emelte a csak sebészileg kezelt betegcsoporthoz képest (15). Az SWOG8805 vizsgálatban a neoadjuváns kezelés eredményeként negatívvá vált mediasztinális nyirokcsomók ténye volt a legerősebb prognosztikai faktor a thorakotómiára kerülő betegek túlélését tekintve (44% v. 18% 3 éves túlélés)(16). 1998-ra véglegessé vált, hogy a technikailag reszekábilis IIIA stádiumú betegeket nem szabad kizárólag sebészi terápiában részesíteni(17). 2008-ban EORTC tanulmány vizsgálta, hogy van-e terápiás különbség a neoadjuváns kemoterápiát követő sebészi kezelés, és az indukciós kezelést követő radioterápia között. A tanulmány nem talált terápiás előnyt a sebészi reszekción átesett betegcsoportnál, ezért tekintettel az irradiációs kezelés alacsonyabb morbiditásra és mortalitásra, ezeknél a betegeknél lokoregionális kontrollként a sugárterápiát javasolták. Az alaposabb analízis azonban rámutatott, hogy a műtetre kerülő betegek 50%-ánál inkomplett reszekció történt. A komplett reszekción átesett betegek 5 éves túlélése viszont 27% volt, szemben a besugarazott betegek 17%-os túlélésével.

Az Intergroup 0139 vizsgálat IIIA stádiumban a sebészeti terápia szerepét volt hivatott vizsgálni a neoadjuváns, konkomittáló kemoradioterápián átesett betegek esetén. A vizsgálat korai eredményei nem találtak túlélési előnyt a reszekált betegcsoportnál a definitív kemoradioterápiával kezelt betegekhez képest, melynek oka a pulmonektómián átesett betegek 26%-os halálozása volt (18)(19). Bár a vizsgálat 2009-ben megjelent késői értékelése a lobektómiával operálható betegeknél túlélési előnyt jelzett (20), a tanulmány megjelenése után sok centrumban egyáltalán nem végeztek műtétet N2-es betegek esetén (21). Reagálva az IG0139 vizsgálat eredményeire Krasna és Weder

közleményeikben neoadjuváns kemoradioterápiát követő pulmonektómia után 3,4% és 3% mortalitásról és 48% és 38%-os 5 éves túlélésről számolnak be, megállapítva ezzel, hogy szelektált beteganyag esetén a pulmonektómia is biztonságos és eredményes beavatkozás lehet (22, 23). Molnár F és mtsai hazai sebészi beteganyagot tanulmányozva is megerősítették, hogy a IIB-nél magasabb stádiumú nem-kissejtes tüdőrák komplex neoadjuváns kezelése ígéretes terápiás módszer, elfogadható kockázattal (24).

Az N2 csoport sokszínűségére már Andre és mtsai is rámutattak 2000-ben megjelent tanulmányukban: a csak sebészileg kezelt betegeknél a mikroszkóposan csak egy állomást érintő N2 esetén 34%-os, a makroszkóposan, de csak egy állomást érintő N2 esetén 11%-os, a makroszkóposan több állomást érintő N2 esetén pedig 3%-os 5 éves túlélést regisztráltak (25). Bár napjainkban kevés IIIA stádiumú beteg részesül csak sebészi kezelésben, a tanulmány megalapozta az N2 csoport további felosztásának igényét.

A 2018 január elsejétől bevezetésre került TNM 8. kiadása változatlanul hagyta a nyirokcsomók felosztását. Az N faktor az 5. revízió óta változatlan és csupán a csomók anatómiai elhelyezkedése determinálja, a besorolás független a pozitív nyirokcsomók számától és az érintett N2-es régióktól. Bár javaslat született ezen tényezők figyelembevételére, bevezetésük csak a 9. kiadásban várható. Ezen ajánlás alapján terápia és a prognózis szempontjából az N2-es betegeket három alcsoportba sorolják.

*N2a1*: egy N2 nyirokcsomó állomás pozitív, hiláris érintettség nélkül („skip” metasztázis)

*N2a2*: egy N2 nyirokcsomó állomás pozitív, hiláris régió is (N1) pozitív

*N2b*: több N2 nyirokcsomó állomás pozitív

Asamura munkacsoportja a fenti kategóriák alapján R0 reszekció esetén 54%, 43%, 38%-os 5 éves túlélést talált (26). Az N2-es alcsoportok figyelembevételét javasolja Bertoglio is 2018-ban megjelent tanulmányában, aki 45,5%-os 5 éves túlélést talált az N2a1 csoportban (27).

A mellkassebész egy páciens kezelése során N2 nyirokcsomóval 4 módon találkozhat:

A) IIIA(N2)1: a reszekciós specimenben a végleges szövettani vizsgálat során véletlenszerűen felfedezett mediasztinális mikrometasztázis.

- B) IIIA(N2)2: műtét során felfedezett nyirokcsomóáttét.
- C) IIIA(N2)3: thorakotómia előtt felfedezett (mediasztinoszkópia, egyéb nyirokcsomó-biopszia, PET) nyirokcsomóáttét (egy vagy több nyirokcsomó-állomás érintett).
- D) IIIA(N2)4: tömeges „bulky” nyirokcsomóáttét vagy fixált, több állomásra kiterjedő N2-es nyirokcsomóáttétek.

„A” esetben az adjuváns terápia, „D” esetben a sebészi reszekció elvetése és kemoradioterápia a választandó kezelési mód. „B” esetben dönteni kell a műtét folytatásáról, „C” esetben pedig meg kell választani a páciens számára legmegfelelőbb kezelési eljárást.

A jelenleg alkalmazott és ajánlott terápiás protokoll egyszerűsített algoritmus az 1. ábrán látható (28).

#### *Egyéb szempontok az operabilitás megítélésében*

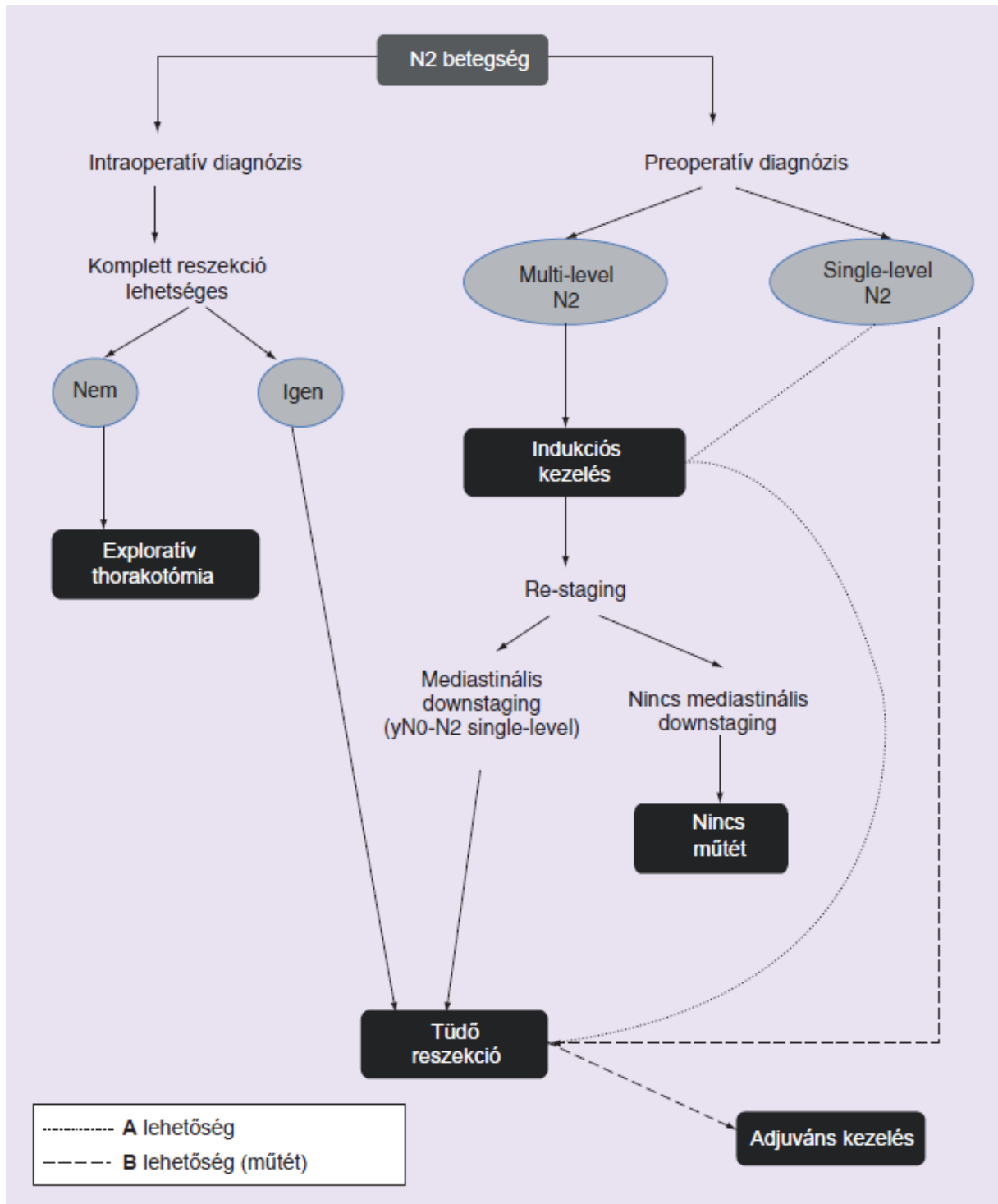
A reszekábilis/irreszekábilis, bármely egyéb műtéti beavatkozáshoz hasonlóan, a TNM besoroláson túl egyéb tényezők, mint a technikai szempontok és a beteg általános állapota is befolyásolják. Technikai szempontból irreszekábilis jelenti a tumor elhelyezkedése alapján a nervus recurrens parézis (bal oldali N2, jobb oldali Pancoast), a nervus phrenicus infiltráció (középső lebeny, lingula tumor) és a véna cava superior infiltrációja (29). A másik fontos szempont, amit a műtét kezelés felajánlása előtt figyelembe kell vennünk a beteg általános állapota, társbetegségei, terhelhetősége, amelyek megítélésében az aneszteziológusokkal való szoros együttműködés szükséges.

#### *Összefoglalás*

A III. stádiumú tüdőrák rendkívül heterogén betegcsoportot foglal magában és az optimális terápia sem egyértelmű. A műtétre vihető, potenciálisan reszekábilis betegek kiválasztásánál elengedhetetlen a nagyon alapos preoperatív invazív mediasztinális staging. A T3-4N01 csoport operabilitásának megítélésénél nagyon fontos a multidiszciplináris teamekben lévő mellkassebész véleménye, ezen lokálisan kiterjesztett műtéteket célszerű nagy centrumokban végeztetni. Ha komplett reszekció nem végezhető, vagy ha az indukciós kezelés után a gátor érintettsége nem minimalizálható (yN0-yN2 „single level”) a műtéti kezelés nem hoz túlélési előnyt. Mielőtt műtéti indikációra kerülne sor, a TNM besoroláson túl nem szabad figyelmen kívül hagyni a technikai szempontokat és a beteg általános állapotának értékelését. Az új célzott és

immunoterápiás gyógyszerek megjelenése miatt új vizsgálatok szükségesek a trimodális terápia, ezen belül a sebészi kezelés szerepének kijelölésére ebben a stádiumban.

1. ábra: N2 betegség kezelésének algoritmus(28)



### ***PD-L1 meghatározás III. stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban***

Az immunterápia térhódítása hazánkban is új fejezetet nyitott a tüdőrák ellátásában. A kezdetben csak monoterápiaként szóba jövő kezelési mód mellett mára már elérhetővé vált IV. stádiumú, nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) kemoterápiával kombinált immunterápia és III. stádiumú inoperábilis NSCLC-ben a kemo-radioterápiát követően alkalmazott fenntartó immunterápia is. A kemoterápia és a radioterápia közti terápiás hatásbeli szinergizmus közismert, és háttérében többek között a DNS károsodás fokozása, a DNS hibajavító mechanizmusok csökkentése, az apoptózis fokozása és a sejtciklus szinkronizálása áll. Állatkísérletes modellekben a sugárterápia növelte a PD-L1 expressziót, és következményesen fokozta az anti-PD-L1 terápia hatását. A sugárterápia emellett a tumorantigének felszabadításával és az antigén prezentáció elősegítésével fokozza a tumor immunogenitását és szinergista hatású az immunterápiával. A fentiek ismeretében nem meglepő, hogy a kemo- a radio- és az immunterápia kombinálásától a terápiás hatékonyság növekedését várták. Tüdőrák esetében a III. stádiumban az inoperábilis, NSCLC betegek számára vált hozzáférhetővé kombinált kemo-radioterápiát követően a durvalumab konszolidációs immunterápia.

Az immunterápia költséges volta miatt nagy hangsúlyt kapnak a betegszelekciót célzó biomarkerek. A PD-L1 fehérje expressziója immunhisztokémiai (IHC) módszerrel kimutatható a tumorsejteken, valamint a daganatot infiltráló T-lymphocytákon és más immunsejteken (30)(31). Egyes vizsgálatok, így pl. a KEYNOTE-001 vizsgálat, összefüggést találtak a tumorsejtek erős PD-L1 expressziója ( $\geq 50\%$ ) és a magasabb ORR, hosszabb PFS és OS között pembrolizumabbal kezelt IV. stádiumú NSCLC-s betegekben (32). Habár a KEYNOTE-001 és más vizsgálatok is ígéretesnek ítélték meg a PD-L1 expresszió, mint biomarker alkalmazását, számos kérdés vár még megválaszolásra a klinikai gyakorlatban. A tüdőrák ismertén heterogén tumor, így egy kicsiny biopsziás minta PD-L1 expressziója nem reprezentálja kellőképpen az egész daganatot (33). A PD-L1 expresszió ráadásul dinamikusan változhat, így különbség lehet egy primer tumor és annak metasztázisa között, emellett nem kellően ismert a PD-L1 expresszió esetleges változása kemoterápia hatására (34, 35). További fontos kérdés a tumorinfiltráló lymphocyták PD-1- és PD-L1 expressziójának jelentősége, és végül, de nem utolsó sorban az IHC vizsgálatra legalkalmasabb antitest kiválasztása és az immunreakciók kiértékeléséhez elengedhetetlen cut-off érték meghatározása (36). A cut-off érték különböző daganat-stádiumokban (III/IV) és különböző hatóanyagoknál más és



más. A durvalumab esetében pl. az EMA törzskönyv 1%-os értéket határoz meg, és csak a tumorsejteken nézik a PD-L1 expressziót (4)(5). Más hatóanyagoknál, így pl. a pembrolizumabnál, a cut-off érték akár 50% is lehet, míg az atezolizumabnál a tumorsejtek mellett az immunsejteket is vizsgálni kell (POPLAR score) (37)(38).

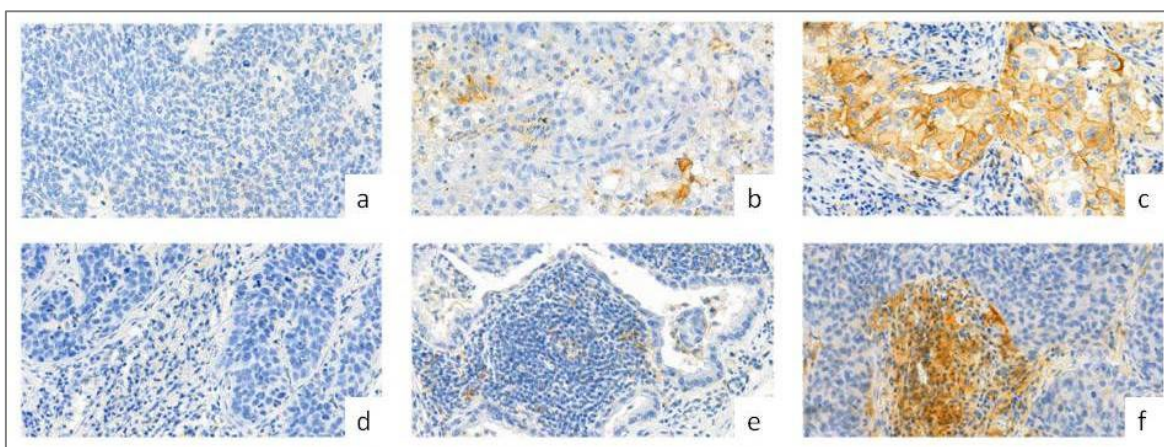
Alapvető problémát jelent jelenleg az eltérő IHC technológiák és protokollok használata az egyes gyógyszerek esetében, ami eleve összehasonlíthatatlanná teszi ezen eredményeket. Az immunterápia betegszelekciójára az alábbi négy, FDA-elfogadott anti-PD-L1 antitestet alkalmazzák: SP142, SP263, 22C3 és 28-8, melyek közül az SP142 kiválik a többi közül, mint a legkevésbé szenzitív IHC marker (39-41) Ventana detekciós rendszert használtak az SP142 (atezolizumab) és az SP263 antitesthez (durvalumab), míg DAKO rendszert alkalmaztak a 22C3 (pembrolizumab) és a 28-8 antitesthez (nivolumab) a zárójelben szereplő immunterápiás szerek törzskönyvezési vizsgálatokor. A különböző cégek által kidolgozott antitestekkel mért PD-L1 protein expressziós szintek – eltekintve az SP142-től – ugyanakkor szoros koherenciát mutatnak (42) Éppen ezért nem véletlen, hogy a gyógyszerek törzskönyvei végül nem kötik a gyógyszer használatát egy adott IHC módszerhez.

A PD-L1 IHC vizsgálatokat leginkább paraffinos szövettani blokkból származó 3-4 µm vastagságú metszeten végzik. A deparaffinálást és a szövetek fixálását követően antigén feltárás és a peroxidáz blokkolás történik. A primer antitestekkel inkubálást végeznek, majd a szekunder antitest kerül a metszetre. Az immunreakciókat detekciós rendszerrel hívják elő, a sejtmagokat hematoxilinnel festik. Kontroll szövetként gyakran placentát használnak. A sebészi és bronchoszkópos szövettani blokkon kívül PD-L1 IHC végezhető citológiai mintából is, azonban sajnálatos módon a citológiai kenetből történő meghatározás nem tekinthető validált módszernek, így a klinikai gyakorlatban jelenleg nem alkalmazható. Ez a döntés annak ellenére született meg, hogy egy sejtdús citológiai keneten a daganatsejtek pl.  $\geq 10\%$  PD-L1 immuncitokémiai pozitivitása esetén az expressziós szint diagnózisa egyértelműen felállítható lenne (*a szerző saját megjegyzése*). Felhasználható ugyanakkor a citológiai minta, ha sejtblokk formájában kerül feldolgozásra. Így malignus mellkasi folyadék, de akár transztorakális punkció vagy TBNA citológiai preparátuma is kiértékelhető, ha belőle sejtblokk készült, és a minta tartalmaz legalább 100 daganatsejtet. Felismervén a probléma igen nagy klinikai jelentőségét, a diagnosztikai cégek, így pl. a Ventana, nagy erővel dolgoznak azon, hogy a citológiai minták esetében kidolgozzák azokat a technikai feltételeket, amelyek

teljesülése esetén validálhatóvá válnak a PD-L1 expresszióra vonatkozó eredmények. A metodikai részletek elsősorban a fixálás kérdéskörét érintik majd.

Az elkészült szövettani metszeteken a daganatok PD-L1 pozitivitását az immunpozitív tumorsejtek %-os arányaként adják meg. Az immunsejtek vizsgálatakor a lymphocytákat, a plazmasejteket és macrophagokat is figyelembe veszik. A pozitív sejtek százalékos mennyiségét általában szemikvantitatív módon határozzák meg. A tumorsejtek esetén leginkább 1%, 5% és 50%-os határértékeket, míg az immunsejteknél 1%, 5% és 10%-os határértékeket alkalmaznak (2. ábra) (43-46).

2. ábra. A PD-L1 és PD-1 fehérje expresszió tüdő adenocarcinómában. PD-L1 expresszió tumorsejtekben (a=<1%, b=>5%, c=>50%), PD-L1 expresszió immunsejtekben (d=<1%, e=>5%, f=>10%) (x200)



Összefoglalásképpen elmondható, hogy tüdőrákban jelenleg a PD-L1 IHC vizsgálat az immunterápia egyetlen elfogadott és rutinszerűen alkalmazott betegszelekciós markere. Az IHC reakciók harmonizálása nagyban elősegítheti a különböző készítmények terápiás hatékonyságának és az egyes gyógyszervizsgálatok túlélésbeli eredményeinek összehasonlítását. Az optimális betegellátáshoz rendkívül fontos, hogy az onkoteam döntés során már minden diagnosztikus értékű patológiai és képalkotó adat rendelkezésre álljon annak érdekében, hogy a legeredményesebb terápiás stratégiát lehessen kialakítani, legyen szó akár első-, vagy másodvonalbeli immunterápiáról, vagy pedig – mint a durvalumab esetében – kemoradioterápia utáni immunterápiás kezeléstről (5). A III. stádiumú, inoperábilis betegek esetén, amennyiben kemoradioterápiát követően durvalumab konszolidációs kezelést tervezünk, a PD-L1 meghatározás egyik fontos kritériuma, hogy az IHC vizsgálat a kemoradioterápiát

megelőzően nyert anyagból történjen. Jelenleg validált vizsgálati módszerekkel olyan sejtblokkból vagy a tumorszövetből végezhető el a PD-L1 vizsgálat, amelyben minimum 100 IHC-val festhető tumorsejt van jelen. A durvalumab terápia elkezdésének kritériuma ebben az indikációban a PD-L1  $\geq 1\%$ .

### ***A III. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák radio/kemo/immunterápiája a sugárterápiás szemével - a sugárterápia szerepe a nemzetközi irányelvek és a hazai gyakorlat alapján***

A III-as stádiumú tüdőrák igen heterogén betegség csoport, melynek ellátásához komplex onkoterápia szükséges. Gondos staging kivizsgálás elengedhetetlen. A ritka, primeren rezekábilis betegeket leszámítva az esetek döntő többségében sugárkezelés szinte mindig szükséges, leginkább kemoterápiával kombináltan. Ezt követheti esetleg műtét, ill. további gyógyszeres kezelés. Ennek formája egyre inkább a konszolidációs kemoterápiát felváltó, igen hatékony immunterápia. Jelen fejezetben áttekintjük a sugárterápia szerepét a III. stádiumba tartozó kategóriáknak megfelelően, a nemzetközi ajánlások és a hazai gyakorlat tükrében.

#### ***Általános sugárterápiás megjegyzések***

A nem-kissejtes (NKS) tüdőrákok III-as stádiuma sok kategóriát ölel fel (7). Ezekben a leginkább alkalmazott kemo- és sugárterápiát lehetőség szerint egymással párhuzamosan, konkomittálva (konkurrens módon, szimultán) kell adni. A párhuzamos kezelés több mellékhatással jár és gondosabb szupportív ellátást igényel, de egyértelműen jobb eredményekkel jár. A jobb loko-regionális kontroll szignifikáns előnyt eredményez mind a tünetmentes túlélés szempontjából, mind a teljes túlélést illetően (47). Ezt hangsúlyozza az összes irányelv, az egyértelmű eredményekre támaszkodva (48). Ugyanakkor természetesen tisztában kell lennünk azzal, hogy nem mindenkinél végezhető konkomittáló kezelés. Szerte a világon közismert tény, hogy ebben a betegcsoportban a konkomittáló kemoradioterápiára (RKT) jó esetben a betegek kb. 50 %-a alkalmas (49)(50). Nincs pontos magyarországi adatunk, de valószínűleg a hazai viszonyok között ez a szám ennél még alacsonyabb. Mégis törekedni kell arra, hogy a konkomittáló RKT aránya emelkedjen. Megfelelő betegirányítással, szervezéssel és szupportációval ez elérhető. Sugárterápiás szempontból ehhez a törekvéshez a rohamosan fejlődő technikák hazai elterjedésének köszönhető modern eljárások

alkalmazásával járulhatunk hozzá. A modern besugárzási technikák alkalmazása mellett a betegek radiogén mellékhatások okozta tünetei, panaszai egyre inkább csökkenő tendenciát mutatnak. A besugárzás tervezési lépéseket CT – PET/CT vizsgálatok felhasználása alapján végezzük. Fejlett, 3D – 4D besugárzás tervezést és sugárkezelést tudunk biztosítani. A diagnosztikus képanyagot a kezelési pozícióban készített tervezési („topometriás”) CT-vel összevetjük, ill. fuzionáljuk, ennek alapján tudjuk pontosan meghatározni a kezelendő és a védendő térfogatokat. Ezek közül a legfontosabbak: GTV (Gross Tumor Volume, a képalkotókon észlelt tumoros terület) – CTV (Clinical Target Volume, a makroszkópos tumor környezetében lehetséges mikroszkópikus terjedés). A kettő közti kiterjesztés 5 (-7) mm, szükség szerint manuális korrekcióval. A CTV – PTV (Planning Target Volume, a beteg pozicionálási, napi beállítási, elmozdulási bizonytalanságokból adódó biztonsági zóna) kiterjesztése a mindenkori kezelési technika és felszereltség függvényében adaptálandó. Ezen túlmenően figyelembe véve a tumor (célterület) különböző időbeli mozgásait, változásait, annak követését is biztosíthatjuk. Ez passzív / aktív mozgási kompenzációs eljárások alkalmazása révén lehetséges (rekeszmozgást csökkentő hasi kompressziós eszközök, tumormozgásokat leképező, légzéskövető, -kapuzó technikák). A kísérletes adatokból rendelkezésre állnak a különböző védendő ép szervek, szövetek dózis/volumen határértékei (51). A dóziskorlátokat és térfogati dózisterhelési adatokat a besugárzástervező programokba be lehet táplálni. A megadott dóziskorlátokat a rendszer figyelembe veszi. A fejlett besugárzástervezési modern számítógépes algoritmusok lehetővé teszik a pontos dóziseloszlás kiszámítását és a kezeléshez szükséges vezérlés precíz programozását. Ennek birtokában biztonságos sugárkezelés végezhető.

A besugárzást képvezérelt (IGRT), intenzitás modulált (IMRT) sugárkezelési technikákkal, mozgóíves (ún. rapid-arc) besugárzás útján tudjuk végezni. Ezek lehetővé teszik a pontosabb, célzottabb sugárkezelést, az ép szövetek fokozottabb megkímélése mellett. Ez egyrészt nagyobb dózisok biztonságosabb kiszolgáltatását is lehetővé teszi, másrészt így egyre inkább mód nyílik a sugárkezeléssel párhuzamosan történő szisztémás kezelések biztonságos hozzáadására is. A NKS tüdőrákok kezelésében ugyanis nem is annyira a dózis eszkaláció, ill. az eltérő frakcionálási sémák hoztak javulást az eredményekben (52), hanem sokkal inkább a sugárkezelésnek a gyógyszeres kezelésekkel, a kemo- és immunterápiával való kombinálása (53)(54).

Jelenlegi ismereteink és a hazai gyakorlat alapján a III-as stádiumba tartozó különböző egyes kategóriákban ajánlott terápiás eljárások között igyekszünk bemutatni a sugárterápia helyét az alábbiakban.

### *III/A stádium*

#### T3 N1 M0

Multidiszciplináris onkoteam konzilium során mérlegelni kell, hogy a beteg operábilis, ill. a betegség reszekábilis, esetleg marginálisan operálható vagy nem.

Amennyiben műthető (pl. egy lebenyben lévő többszörös tumor gócok miatti T3 betegség), akkor természetesen primer sebészeti ellátás jön szóba. A szövettani eredmény függvényében, pN1 kiterjedésre tekintettel adjuváns kemoterápia szükséges, de posztoperatív sugárkezelés nem javasolt. Ha azonban mellkasfali (akár fali mellhártya) pozitivitás igazolódik, akkor az érintett mellkasfali régióra posztoperatív 50-56/2 Gy sugárkezelés is szóba jön.

Bulky folyamat miatt irrezekábilis mellkasfali érintettség esetén palliatív sugárterápia adható, akár 10 x 3 Gy vagy 5 x 4 Gy fájdalomcsillapító dózisban.

Külön kell tárgyalni a Pancoast (superior sulcus) tumorokat, melyeknél igen ritkán javasolt azonnali sebészeti ellátás. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően hazánkban is a Pancoast tumoroknál neoadjuváns célú kombinált radiokemoterápiát kell végezni, majd 4-6 hét múlva re-staging képalkotó vizsgálat és újabb onkoteam nyomán mellkassebészeti beavatkozás következik (55). Ezután szükség szerint adjuváns kemoterápia vagy immunterápia mérlegelhető. A preoperatív sugárkezelést napi 1,8 – 2 Gy frakciókkal, összesen 54 – 60 Gy dózisban végezzük, a konkomittáló kemoterápiával kombináltan. A kemoterápia saját gyakorlatunkban leginkább a „Tax-Ray” protokoll szerinti Docetaxel-Ciszplatin az 1. és 8., valamint a 29. és 36. napon adva, ill. lehet a jól tolerálható heti Paclitaxel-Carboplatin sémát is alkalmazni (56).

#### T4 N0 – N1 M0

Ha csak a tumor mérete (7 cm-nél nagyobb tu.) folytán sorolódik ide a beteg, akkor lehetőség szerint műtéttel kell kezelni, majd a beteg állapotától függően adjuváns kemoterápia adható, különösen akkor, ha pN1 pozitív nyirokcsomó is igazolódik. Akkor is ez a helyzet, ha pl. több lebenyt érintő, de reszekábilis esettel állunk szemben.

Amennyiben azonban a kiterjedés vagy a beteg általános állapota miatt műtét nem jöhet szóba, definitív kemo/radioterápia javasolt. A sugárkezelés 60-66/2 Gy dózisban javasolt, a CT-tervezés során meghatározott céltérfogat és dózis/volumen értékek függvényében. A beteg paramétereit felmérve dönthető el, hogy a kombinált kezelés során szekvenciális vagy konkomittáló radiokemoterápiát alkalmazunk. Ha a beteg a párhuzamos kezelésre alkalmas, akkor érdemes rögtön a konkomittáló RKT-val kezdeni. Ezt követően a konszolidációban immunterápia is mérlegelhető. Ha csak szekvenciális kezelésre van mód, akkor 2 ciklus kemoterápia után javasolt az irradiáció és utána a konszolidációs kezelés.

### T1a,b,c – T2a,b N2 M0

Az ebbe a kategóriába sorolt betegek onkoterápiája döntően az azonos oldali mediasztinális nyirokcsomó érintettség mértékétől függ (hány régióban, hány pozitív nyirokcsomó van). Ezért kiemelt hangsúlyt kell helyezni a precíz staging kivizsgálásra. A T1a – T2b kiterjedés önmagában nem jelent irreszekabilitást, így az a döntő, hogy a mediasztinumban hány involvált nyirokcsomóval kell számolnunk.

### *Reszekábilis, ill .marginálisan reszekábilis esetek*

Unilevel érintettségénél és nem Bulky folyamat esetén szóba jöhet primer műtét, majd szekvenciális adjuváns 2-4 ciklus kemoterápia szükséges és utána posztoperatív sugárkezelés mérlegelhető. Ugyanez a helyzet, amennyiben akcidentálisan, előre nem láthatóan bizonyul pozitívnak pN2 mediasztinális nyirokcsomó. Ilyen esetekben a szövettani altípusnak megfelelő, minimum 2 ciklus platina doublet adandó, majd a posztoperatív sugárkezelés következhet. A besugárzott céltérfogat meghatározásánál nincs szükség elektív nagymezős nyirokcsomó régiók kezelésére, elegendő az involváltnak bizonyult terület ellátása, megfelelő biztonsági zónával. A célterület az adott reszekciós hörgőcsomó területe, a regionális hilusi nyirokrégióval és onnan az érintett azonos oldali N2 nyirokcsomó régióig terjedő környező nyirokállomás/ok. A preoperatív képalkotó vizsgálatok figyelembe vételével mérlegelhető még további, a terjedés szempontjából rizikós, főleg a „4” nyirokcsomó és a subcarina ellátása. A posztoperatív leadandó dózis 50-56/2 Gy.

Multilevel, vagyis eleve több nyirokcsomó régió érintettsége vagy egy régióban jelentősebben megnagyobbodott nyirokcsomó esetén primer műtét legtöbbször nem végezhető, de neoadjuváns kezelést követően mérlegelhető. Ez leginkább 2-3 ciklus

platina alapú kettős kemoterápiás kombináció alkalmazása lehet, de több ígéretes kísérleti adat ismert neoadjuváns immunterápiás előkezelésről is (57). Amennyiben műtét végezhető, azt adjuváns kemoterápia követheti a még tolerálható dózisban, és ezután szintén posztoperatív 50-56/2 Gy dózisú sugárkezelés mérlegelhető, a fenti módon.

Meg kell itt említeni, hogy a pN2 kategóriába került betegek műtét utáni kezelése régóta vitatott. Egyértelmű, hogy ezekben az esetekben az egyedüli sebészeti ellátást követően a kiújulás aránya magas. Ezért az adjuváns kemoterápia létjogosulttá vált. Korábról ismert azonban, hogy a régi technikákkal végzett, nagy térfogatokra kiterjesztett posztoperatív mediasztinális sugárkezelés nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket, ugyanis a toxicitások okozta káros hatások összességében meghaladták az előnyöket. Ugyanakkor a sugárkezelés mellőzése magasabb mediasztinális relapszus rátához vezetett. Ezért a modern sugárterápiás technikák elterjedésével ismét elfogadottá vált az összes pN2 beteg adjuváns kemoterápiáját követő sugárkezelés. Ennek a kérdéskörnek a pontosabb körvonalazása azonban továbbra sem zárult le. Nagy visszhangot keltett a közelmúltban az első ezirányú európai tanulmány, a LungART néven ismertté vált vizsgálat, melyet az ESMO-2020 alkalmával mutattak be (58). Ennek a multicentrikus, randomizált, fázis-3 vizsgálatnak a során az 501 bevont betegnél neoadjuváns (18%) vagy adjuváns (77%) kemoterápia is történt, majd 252 beteg került a sugárkezelési és 249 a kontroll karra. A 4,8 éves medián követési idő alatt a medián betegségmentes túlélési idő (DFS) 30,5 hónap volt a sugárkezelt és 22,8 hó a kontroll csoportban. A 3-éves DFS 47,1% volt posztoperatív sugárkezeléssel, ill. 43,8% anélkül, a teljes túlélés pedig 66,5% és 68,5% volt. Így, habár a modern posztoperatív sugárkezelés 15%-os javulást eredményezett a DFS-ben, ez nem bizonyult statisztikailag szignifikáns eredménynek és a teljes túlélés nem változott. Ezt követően élénk kommentek jelentek meg a gyakorlat megváltoztatását illetően, miszerint pN2 betegeknél nem jár haszonnal a posztoperatív besugárzás. Valószínűleg óvatosabbnak kell azonban lennünk ennek megítélésében. Igaz, nem sikerült statisztikailag szignifikáns 3-éves betegségmentes túlélési előnyt kimutatni, de a vizsgálatban szelektált, R0 komplett reszekció utáni betegekről volt szó és a pN2 betegek között nem tettek különbséget az érintett nyirokcsomó régiók és a pozitív nyirokcsomók számát illetően. Ugyanakkor egy szintén nemrég megjelent, kínai közlemény következtetése éppen ennek fontosságát hangsúlyozza (59). Eszerint 6 vagy annál több pozitív mediasztinális nyirokcsomó esetében az adjuváns kemoterápiát követő posztoperatív sugárkezelés szignifikánsan javítja a teljes túlélést. Mindezek tükrében az a valószínű, hogy ezt a kérdéskört a majdani

WHO-9 TNM új stádium beosztás és a pN2 alcsoportok létrehozása után kell majd újra tárgyalni. Az eddigi gyakorlat alapján is belátható ugyanis, hogy a posztoperatív irradiáció indikációjának felállításánál differenciálnunk kell az elvégzett műtét nagysága, és a mediasztinum involváltságának mértéke alapján is.

Mindenesetre az alapvetően fontos, hogy amennyiben alkalmazzuk, a posztoperatív sugárkezelés tervezésénél a műtét előtti és utáni képalkotó vizsgálatok ismerete és figyelembe vétele, valamint a műtéti lelet leírás és a részletes szövettani eredmény, a pontos nyirokcsomó szintek és az érintettség mértékének megadásával. Csak ezek ismeretében lehet effektív ellátást biztosítani, mely a lokoregionális recidívák kockázatának csökkentése révén több haszonnal jár, ugyanakkor kevesebb toxicitást okoz a beteg számára.

### *Irreszekábilis esetek*

Amennyiben a kivizsgálás során észlelt előrehaladott N2 mediasztinális kiterjedés az onkoteam konzílium során mellkassebészeti szempontból eleve egyértelműen kizárja az operáció elvégezhetőségét, akkor definitív, kuratív dózisú kombinált kemoradioterápia szükséges. Ha a beteg paraméterei lehetővé teszik (kor, általános erőállapot, tápláltság illetve fogyás, légzésfunkciós, labor és besugárzási dózis/volumen értékek), mindenképpen törekedni kell a konkomitáló, párhuzamosan együtt adott kemo- és sugárterápia végzésére.

Hazánkban a konkomitáló kemoradioterápia (KRT) során legtöbbször a fent említett Taxotere-Ciszplatin vagy a Paclitaxel-Carboplatin kemoterápia elterjedt, mellyel párhuzamosan 60-66/2 Gy sugárkezelést végzünk, gondos CT – PET/CT alapú besugárzás tervezés alapján.

A konkomitáló fázis után gyors re-staging állapot felmérés szükséges, a további kezelés folytatásának mérlegelése céljából. Sajnos - a korábbi feltételezésekkel ellentétben - a konszolidációs kemoterápiás ellátás nem hozta meg a várt eredményt (60). Az obszervációhoz képest a további kemoterápiák nem adtak túlélési előnyt, ill. a mellékhatásokat fokozták (61). Ezen a téren azonban jelentős áttörést hozott a hozzáadott konszolidációs immunterápia ezeknél a betegeknél. A Pacific vizsgálat alapján a konkomitáló RKT-ra jól reagáló betegeknél az aktív onkoterápia Durvalumab kezeléssel folytatható, PD-L1 vizsgálat függvényében. Ezzel mind a tünetmentes, mind a teljes túlélés jelentősen javul (4)(5).



### *III/B valamint III/C stádium*

#### T3-4 N2 M0 és T1a,b,c – T2a,b N3 M0, valamint T3-4 N3 M0

Ezekről a kategóriákról kezdve a jelenlegi onkoterápiás ellátási módok alapvetően hasonlóak. Sebészeti ellátás ezekben a stádiumokban már csak ritka kivétellel jöhet szóba, esetleg egy lebenyben lévő többgócúság miatt T3 és kicsiny unilevel N2 esetében, jól reagáló neoadjuváns kezelést követően. Ezekről a ritka esetektől eltekintve az összes többi esetben a szisztémás kezelés és a sugárkezelés különböző kombinációi jöhetnek szóba. Gondos onkoteam konzultáció szükséges ezeket a stádiumokat illetően is. A kezelés mibenlétét a beteg állapotának jellemzőitől és a folyamat kiterjedésétől függően választhatjuk meg. Egyértelműen szükséges a sejttípusnak megfelelő kemoterápiás kombináció alkalmazása, és a sugárkezelés. Ezután immunterápia mérlegelendő.

A sugárkezelés dózisa és térfogata az érintett területek nagyságától erősen függ. Befolyásolja a beteg általános állapota, társbetegségei, kora, stb. Így ezekben a kategóriákban a fent leírt kezelési lehetőségek mindegyike létjogosult lehet. Kezdve a kuratív célú, erélyes, teljes dózisú konkromittáló RKT-től és esetleges immunterápiától, egészen a tüneti, palliatív célú sugárterápiáig. Egyéni mérlegelés és onkoteam alapján. Ha a körülmények lehetővé teszik, törekedni kell a szimultán RKT-ra és az azt követő konszolidációs immunterápiára. Nem lehet eléggé hangsúlyozni az onkoteam által képviselt multidiszciplináris szemlélet fontosságát.

### *Befejezés*

Befejezésként fontos itt megjegyezni, hogy bár az utóbbi években a sugárterápia és a gyógyszeres kezelés - ezen belül is főleg az immunterápia - fejlődése forradalmi javulást indított a betegek túlélési eredményeit illetően, mégis továbbra is döntően meghatározó, a lehetőség szerinti radikális sebészeti daganateltávolításra való törekvés. Az ezt igazoló eredményeknek megfelelően finomítja a WHO az érvényben lévő TNM beosztást a III-as stádiumban is. A folyamatban lévő következő fejlesztés valószínűleg érinteni fogja a különböző N1 – N2 nyirokcsomó érintettségek szétválasztását is. Így pl. N1a egyetlen és N1b több érintett hilusi nyirokcsomó külön kategória lesz, ill. várhatóan lesznek az N2 pozitivitáson belül is N2a1-2 és N2b kategóriák is, egy vagy több, ill. skip áttéteknek megfelelően. Ezek segítik majd a reszekabilitás kiterjesztése felé történő bővítés pontos

leírhatóságát, valamint az ezt követő posztoperatív sugárkezelés indikációs körének pontosabb definiálhatóságát. A korszerű műtéti eljárások mind több radikális sebészeti ellátást tesznek lehetővé. Ehhez csatlakozik a RKT, ill. sugárkezelés és az immunterápia kombinálása. Ez utóbbi, egy igazi reneszánszát élő kettős modalitás. Már régebben is sejthető volt, hogy a sugárkezelésnek a kifejezett helyi hatásán kívül valamilyen „távolhatása”, immunmodulációs hatása is lehet. Az utóbbi évek során vált nyilvánvalóvá, hogy ezt a hatást kedvezően ki lehet használni a modern onkoterápiában. Meglepően kedvező eredmények váltak ismertté pl. immunterápiával kezelt betegeknél sugárkezelést követően a besugárzás helyétől különböző daganatos területeken is észlelt regresszió (abscopal effect, abszkopális vagyis a célterületen kívüli hatás) megfigyelése során (62)(63). Ezt követően egyre több kölcsönhatási mechanizmus került leírásra, miszerint a besugárzás a normál és különösen a daganatos szöveteken is ún. „immunogén vihart” idéz elő. Ez számos helyi és távoli reakciót indít be az immunválasz fokozódása révén. Ugyanakkor ez a „vihar” átcsaphat „pusztító hurrikánná” is (64)(65). Hasonlóan az immunterápiában is ismert autoimmun mellékhatások megjelenéséhez, a sugárkezeléssel való kombinált kezelésnél is előadódhatnak váratlan toxicitások. Meg kell találni a kedvező terápiás hatással járó egyensúlyokat. Ma még nem teljesen ismert a modalitások legkedvezőbb, pontos időzítése (timing), a kombinálás sorrendje (sequencing), ill. a legjobb besugárzási dózis/frakció paraméterek (66)(67). A további kutatások fognak tudni arra válaszolni, milyen sorrendben és hogyan adva, milyen beteg alcsoportokban tudjuk leginkább kihasználni a különböző modalitások szinergista hatását (68)(69).

***Kemoterápiás protokollok a lokálisan előrehaladott, inoperábilis NSCLC s betegek kemoradioterápiás kezelése során.***

***Ajánlások a klinikai vizsgálatok alapján, magyar finanszírozás***

Ma a tüdőrák kezelésében az esetek döntő többségében komplex onkoterápia szükséges, ez különösen igaz a III. stádiumú nem kissejtes tüdőrákos esetekre. Felfedezéskor az NSCLC-s betegek 25-40%-a III. stádiumú, a betegek 30%-a nem operálható. Az inoperábilis, jó általános állapotú betegek túlélése a kemoradioterápiás kombinációval javítható. Összefoglaljuk a kemoradioterápiás klinikai vizsgálatok

eredményeit és a hazai finanszírozási lehetőségeket, melyeket az inoperábilis III. stádiumú NSCLC s betegeknél alkalmazunk.

### *Radioterápia vagy kemoradioterápia ?*

Az 1960-as években a radioterápia önmagában volt a standard kezelés a nem reszekábilis III. stádiumú NSCLC-s betegeknél. Optimalizálva a radioterápiás lehetőségeket az új technológiákkal magasabb sugár dózisokat lehet kisebb szövődményrátaival leadni. 1995-ben az NSCLC Collaborative Group közleményében 52 klinikai vizsgálat több mint 9000 betegének 5 éves túlélési adatait feldolgozva, úgy találta, hogy a sugárkezelésen kívül ciszplatin bázisú kemoterápiát is kapó betegeknél a halálozás rizikója 13% al csökken ( RR: 0,87 (p=0,005) (70).

### *Szekvenciális vagy konkomittáló kemoradioterápia ?k*

A kielégítő általános állapotú WHO PS:0-1 es betegeknél egyidőben alkalmazott sugárérzékenyítő dózisú kemoterápiát kaphat a beteg mellkasi sugárkezeléssel konkomittálva. A tünetes betegek a legtöbb vizsgálatban a kemoterápia után szekvenciálisan alkalmazott sugárkezelést kaptak. Több vizsgálatban teljes dózisú indukciós kemoterápia után adtak konkomittálva kemoradioterápiát az inoperábilis III. stádiumú NSCLC s betegeknél. A konkomittálva alkalmazott kemoradioterápia után adott teljes dózisú konszolidációs kemoterápia előnyét is vizsgálták számos klinikai vizsgálatban. A kemoterápia és a mellkasi sugárkezelés kombinációjának lehetőségeit mutatja be az 4. táblázat.

2010 ben Aupérin és mtsai a JCO-ban közöltek egy metaanalízist, melyben 6 randomizált klinikai vizsgálat 1205 inoperábilis NSCLC-s beteg konkomittálón vagy szekvenciálisan alkalmazott kemoradioterápiás kezelési eredményeit és azok mellékhatás profilját hasonlították össze (48).

A konkomittálón adott kemoradioterápia teljes előnye 0,84 (0,74-0,95 P=0.004) volt a szekvenciálisan adott kemoradioterápiához képest. A 2 éves abszolút túlélési előny 5,3%, a 3 éves 5,7%, az 5 éves túlélési előny 4,5 % volt a konkomittáló kemoradioterápiát kapó betegek javára. A konkomittálva adott kemoradioterápia csökkentette a lokoregionalis progressziót (HR,0,77 P=0.01) és a távoli áttétképződésben nem volt különbség a két kar között (HR 1,04 P=0.69).

4. táblázat Kemoterápia és radioterápia együtt adásának módjai

| <b>Szekvenciális kemoradioterápia</b>                                    |    |      |    |    |      |
|--|----|------|----|----|------|
| KT   | KT | (KT) | RT |    |      |
| <b>Konkomittáló kemoradioterápia</b>                                     |    |      |    |    |      |
|  |    |      |    |    |      |
| KT   | KT | (KT) |    |    |      |
| RT   |    |      |    |    |      |
| <b>Indukciós kemoterápia után konkomittáló kemoradioterápia</b>          |    |      |    |    |      |
| KT   | KT | (KT) | KT | KT | (KT) |
|  |    |      | RT |    |      |
| <b>Konzolidációs kemoterápia konkomittáló kemoradioterápiát követően</b> |    |      |    |    |      |
| KT   | KT | (KT) | KT | KT | (KT) |
| RT   |    |      |    |    |      |

A konkomittáló kemoradioterápia mellett szignifikánsan több volt az akut 3,4-es súlyosságú nyelőcsövet érintő toxicitás, mint a szekvenciálisan alkalmazott kemoradioterápia mellett (18 vs. 4%). Nem volt szignifikáns különbség az akut tüdőtoxicitás tekintetében a konkomittáló és a szekvenciális alkalmazási mód között. A késői tüdőtoxicitást nem tudták kiértékelni, mert a klinikai vizsgálatokban erre vonatkozóan csak elvétve voltak adatok. A hematológiai mellékhatások vonatkozásában is a 3,4-es súlyosságú mellékhatásban 20-90% közötti volt a szórás, mert a különböző vizsgálatokban eltérő volt a protokoll szerinti vérkép kontroll időrendje.

*Javítható-e a túlélés indukciós vagy konzolidációs kemoterápia hozzáadásával?*

A CALGB-39801 klinikai vizsgálatban az egyik karon konkomittáló kemoradioterápiát (AUC 2 carboplatin, 50 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel hetente) kaptak a betegek, a kontroll karon 2 ciklus indukciós AUC 6 carboplatin, 200 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel után kapták a konkomittáló

kezelést ugyanabban a dózisban. Túlélési előnyt nem hozott az indukciós teljes dózisú kemoterápia hozzáadása a konkomittáló kemoradioterápiához képest (14 hónap vs. 12 hónap). Az életminőséget befolyásoló súlyosságú oesophagitis (grade 3,4 32% vs 36%) és a súlyos tüdőtoxicitás (grade 3,4 4% vs 10%) tekintetében nem volt szignifikáns növekedés az indukciós kezelést is kapó betegek csoportjában (71). A 2 éves túlélés a csak konkomittáló kemoradioterápiát kapó karon 29% volt, míg az indukciós kemoterápiás kezelésben is részesülő betegeknél 31% élt 2 év után.

A HOG/USO klinikai vizsgálatban a ciszplatin etoposid konkomittáló kemoradioterápiát kapó betegeket, ha a kezelés során nem progrediáltak, randomizálták obszervációs vagy konszolidációs kemoterápiás karra. A konszolidációs kezelés során 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt kaptak 3 ciklusban (72). A konszolidációs kezelés során 10,9% lázas neutropénia, 9,6% pneumonitis lépett fel. A vizsgálatot leállították a megnövekedett toxicitás miatt. Túlélési előnyt nem hozott a konszolidációs kezelés a csak konkomittáló kemoradioterápiához képest.

*Milyen kemoterápiás kombinációt alkalmazzunk a mellkasi sugárkezeléssel együtt?*

A CALGB-9431 klinikai vizsgálatban a 3. generációs citotoxikus szerek platina kombinációjának hatékonyságát és tolerálhatóságát hasonlították össze a III.A N2 és III.B stádiumú NSCLC-s populációban. A vizsgálat során a betegek indukciós kemoterápiát követően kaptak konkomittáló kemoradioterápiát. Gemcitabin, paclitaxel, vinorelbine/ciszplatin kombinációkat alkalmaztak. A legjobb hatékonyság/tolerálhatósági arányt a vinorelbine+ciszplatin kombináció adta. Terápiás válasz és túlélés tekintetében nem volt szignifikáns különbség a három platina kombinációs kezelés között (73).

2015 ben a Veterans Health Administration retrospektív elemzést végzett 1942 beteg bevonásával, akik 2000-2010 között diagnosztizáltak inoperábilis NSCLC miatt kaptak ciszplatin-etoposid vagy carboplatin-paclitaxel kombinációs kezelést konkomittálva a sugárkezeléssel egyidőben (74). A medián OS a ciszplatin-etoposid karon jobb volt, 17,3 hónap vs. 14,6 hónap HR:0,88 P=0,0209. A prognosztikus variabilitást is figyelembe véve viszont már nem találtak különbséget a két kemoterápiás kombináció között a teljes túlélésben. A ciszplatin etoposid kombinációs kezelésben részesülő betegeknél magasabb volt a morbiditás, ami több hospitalizációban (2,4 vs 1,7 P<0.001) infektós szövődményekben (47,3% vs. 39,4% P=0.0022) és akut veseelégtelenségben (30,5% vs 21,2% P<0.001) nyilvánult meg.

2017-ben a JAMA-ban közöltek egy 1985-2015 között publikált 79 klinikai vizsgálatot összegyűjtő összehasonlító tanulmányt, mely az inoperábilis NSCLC-s betegeknek leggyakrabban alkalmazott ciszplatin-etoposid és carboplatin-paclitaxel kombinációval adott konkomittáló kemoradioterápiás kezeléseket eredményező összehasonlító tanulmányt (75). 79 klinikai vizsgálat közel 7000 betegnek adatait értékelték ki. A ciszplatin-etoposid karon és a carboplatin-paclitaxel karon elért OS (19,6 hónap vs. 18,4 hónap), a lokális recidíva arány és a távoli áttét képződés tekintetében sem volt különbség a két kemoterápiás kombináció között. A ciszplatin-etoposid kombináció mellett gyakoribb volt a grade 3/4-es hematológiai toxicitás (neutropenia 54% vs 23%;  $P < 0.001$ ), valamint a grade 3/4 hányinger (20% vs 11%;  $P = 0.03$ ). A súlyos pneumonitis vonatkozásában nem találtak különbséget a két kar között (12% vs 9%;  $P = 0.12$ ). Az oesophagitis is hasonló arányban fordult elő a két kemoterápiás kombinációt kapó betegeknek (23% vs. 21%;  $P = 0.27$ ).

Az eddig felsorolt vizsgálatokban nem történt összehasonlító feldolgozás a nem kissejtes tüdőrák hisztológiai alcsoportjai szerint. A PROCLAIM vizsgálatba csak nem laphámsejtes nem kissejtes tüdőrákos betegeket vontak be, akik III.A vagy III.B stádiumú inoperábilis PS: 0 vagy 1, jó állapotú betegek voltak (76). A pemetrexed-ciszplatin kombináció hatékonyságát összehasonlították a ciszplatin-etoposid kombinációval. Mindkét karon kaptak a betegek a konkomittáló kemoradioterápia után konszolidációs kemoterápiás kezelést is. A pemetrexed-ciszplatin karon fenntartó pemetrexedet adtak a betegeknek. A ciszplatin-etoposid kezelés után a vizsgáló orvosok választhattak 3 platina kombináció közül. A sugárkezelés dózisa mindkét karon 33 alkalommal adott 66 Gy összdózisú kezelés volt. A medián OS a pemetrexed-ciszplatin karon 26,8 hónap volt, mely nem volt szignifikánsan hosszabb, mint a standard ciszplatin-etoposid karon elért 25 hónapos medián OS.

Szilasi és Horváth 2006-ban foglalta össze a TAX RAY protokollal szerzett hazai tapasztalatokat (77). Docetaxelt ( $35 \text{ mg/m}^2$ ) kaptak a betegek ciszplatinnal ( $35 \text{ mg/m}^2$ ) kombinálva a konkomittáló mellkasi sugárkezelés mellé. A jelentős lokális kontroll következtében a betegek 40%-a operábilissá vált. Ezzel a kombinációval 11%-ban fordult elő grade 3/4 súlyosságú oesophagitis. A betegek 25%-ban sem nyelőcső, sem hematológiai mellékhatást nem figyeltek meg.

A PACIFIC klinikai vizsgálatba az ESMO ajánlás alapján olyan betegeket válogattak be durvalumab fenntartó kezelésre, akik megelőzően kemoradioterápia részeként legalább 2 ciklus platina/pemetrexed, taxan, etoposid, vinblastin, vinorelbin kombinációt kaptak

(5). A kemoradioterápia után 1 évig adható durvalumab fenntartó kezelés új terápiás lehetőség az inoperábilis NSCLC s betegek számára.

A klinikai vizsgálatok alapján javasolt szekvenciális vagy konkommittálva adott kemoterápiás kombinációkat foglalja össze az 5. táblázat a jelenleg hatályos finanszírozási protokoll alapján. A vinblastin-ciszplatin kezelés hazánkban nem elterjedt.

5. táblázat Konkommittáló / szekvenciális kemoterápiás rezsím sugárterápiával

| Ciszplatin  |  |   |  | Karboplatin   |  |
|---|--|---|--|---|--|
| 50 mg/m <sup>2</sup><br>1., 8., 29.<br>és 36. nap                   | 75 mg/m <sup>2</sup><br>1. nap   | 100 mg/m <sup>2</sup><br>1. és 29.<br>nap                       |  | AUC 2   | AUC 5<br>1. nap  |
| p+  | +  | +   |  | +   | +  |
| <b>Etopozid</b><br>50 mg/m <sup>2</sup><br>1–5. és<br>29–33.<br>nap | <b>Pemetrexed</b><br>500 mg/m <sup>2</sup><br>1. nap 3 ± 4<br>ciklus<br>(21<br>nap/ciklus) | <b>Vinblasztin</b><br>5 mg/m <sup>2</sup><br>hetente 5<br>napig |  | <b>Paklitaxel</b><br>45–50 mg/m <sup>2</sup><br>hetente<br>± 2 ciklus paklitaxel<br>200 mg/m <sup>2</sup> és<br>karboplatin AUC 6 | <b>Pemetrexed</b><br>500<br>mglatinin/m <sup>2</sup><br>1. nap 4<br>ciklus<br>(21<br>nap/ciklus) |
| +   | +  | +   |  | +   | +  |
| mellkasi sugárkezelés   |  |   |  | mellkasi sugárkezelés   |  |

A 6. táblázat Magyarországon finanszírozott kemoradioterápiás protokollokat összegzi.

## 6. táblázat Hazai konkommittáló kemoradioterápiás finanszírozási protokoll

|       |   |
|-------|---|
| 7419  | Kemoradioterápia, tüdőrák esetén CDDP protokoll szerint                   |
| 7420J | Kemoradioterápia, nem kissejtes tüdőrák esetén TAX protokoll szerint      |
| 7422  | Kemoradioterápia, tüdőrák esetén CDDP-VP/B protokoll szerint              |
| 7423  | Kemoradioterápia, nem kissejtes tüdőrák esetén TXT-CDDP protokoll szerint |
| 7424J | Kemoradioterápia, nem kissejtes tüdőrák esetén TAX-CBP protokoll szerint  |
| 7468  | Kemoradioterápia, tüdőrák esetén CBP protokoll szerint                    |

### *Összefoglalva:*

Jelen ismereteink szerint a jó performance státuszú inoperábilis III. stádiumú NSCLC-s betegek esetén a konkommittálva alkalmazott kemoradioterápiától várható a legjobb túlélés. Az indukciós és konszolidációs kemoterápiás kezelésekkel a túlélés nem javult a klinikai vizsgálatok szerint. A panaszos vagy idős és/vagy társbetegségektől szenvedő betegek esetén szekvenciális vagy konszolidáló kemoradioterápia javasolt. A legtöbb tapasztalat a cisplatin-etoposid és a taxan-carboplatin kombinációval van, mely hazánkban is finanszírozottan alkalmazható. A kemoradioterápiás klinikai vizsgálatokban egyre gyakrabban használt pemetrexed-platina kombináció nem érhető el hazánkban finanszírozottan ebben az indikációban.

### ***A kemoradioterápiát követő restaging megfelelő ideje és hatása a terápiás választásra***

A Pacific vizsgálatban az inoperábilis, III. stádiumú nem kissejtes tüdőkarzinomás (NSCLC) betegeknél a kemoradioterápia (KRT) után nem progrediáló betegség esetén alkalmazott PDL-1 gátló durvalumab konszolidációs kezelés hatékonyságát vizsgálták (4) (5). A vizsgálatba a KRT utáni 42 napon belül randomizálták a betegeket, azonban azt kérték a vizsgálóktól, hogy amennyiben lehetséges, és logisztikai szempontból megoldható, 14 napon belül kezdjék el a KRT befejezését követően a durvalumab



terápiát. Ez azt jelenti, hogy a KRT utáni kontroll képalkotó vizsgálatok az összes betegnél 42, ill. egyes esetekben már 14 napon belül megtörténtek. A gyakorlatban KRT hatékonysága, a terápia hatására kialakult regresszió mértéke 2-6 héten belül nem állapítható meg egyértelműen, gyakran a későbbiekben további regressziót észlelünk, és a betegség a legtöbb esetben csak a későbbiekben éri el a komplett vagy parciális regressziót. Azt azonban már ilyenkor is meg tudjuk ítélni, hogy a terápia alatt ill. után progrediált-e a folyamat. A PACIFIC vizsgálatba azon betegeket lehetett beválasztani, akiknél a tumor nem progrediált KRT-t követően, a restaging során komplett választ, parciális választ vagy stabil betegséget igazoltak (4).

A vizsgálatban a teljes populációt nézve a progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan és klinikai szempontból jelentős mértékben, 11 hónappal hosszabb volt a durvalumab konszolidációs kezelést kapó csoportban a placebo csoporthoz képest, a kockázati arány (HR): 0,52, a  $p < 0,001$  volt. A PFS előny minden előre meghatározott alcsoportban megmutatkozott. A vizsgálat kiegészítő adatainak szupplementumában több más adat mellett közölték a 14 napon belül, ill. 14 napon túl randomizált betegek PFS eredményét is. Mindkét esetben igazolódott a durvalumab hatékonysága, szignifikáns volt a PFS javulás, azonban a 14 napon belül randomizált betegek esetén kedvezőbb választ értek el, itt a HR 0,39 (0,26-0,58) volt, míg a 14 napon túli terápia indításnál 0,63 (0,49-0,80). Igaz ugyan, hogy majdnem háromszor annyi beteg tartozott az utóbbi csoportba (4).

A teljes túlélésre (OS) vonatkozó adatoknál is hasonló eredményt találtak. Igazolták a durvalumab előnyét a teljes betegpopulációban, a HR 0,68 (0,54-0,86) volt, a 14 napon belül randomizáltaknál az OS HR 0,42 (0,27-0,67), míg a 14 napon túli randomizációnál 0,81 (0,62-1,06) volt (5).

Az már korábban is ismert volt, hogy a kemoradioterápia azért egy kedvező kombinációja terápiáknak, mivel a két modalitás ma már ismert mechanizmussal egymás hatását erősíti. A fenti eredmények azonban azt is igazolják, hogy az egymásra épülő konkomittáló kemoradioterápia majd immunterápia között is szinergista hatás feltételezhető. Ennek háttérében azt feltételezik, hogy a kemoradioterápia hatására megnő a tumor antigenitása, immunogenitása, és így a PD-L1 gátló terápia kifejezettebb hatást tud kifejteni a daganatra. Minél rövidebb idő telik el a kemoradioterápiát követően, annál inkább jelen van még a tumorban a fokozott immunogenitás a PD-L1 kezelés kezdetekor (80-82).

A durvalumab terápia elindításának idejét ugyanakkor befolyásolhatják a KRT során fellépő mellékhatások. Ezt is mindig figyelembe kell vennünk, és csak a mellékhatások rendezését követően lehet az esetek nagy részében elindítani a durvalumab kezelést.

A restaginghez szükséges kontroll vizsgálatok pontos időpontjára vonatkozóan sem az ESMO, sem az NCCN, sem az egyéb, például a spanyol guideline-ok sem adnak pontos javaslatot, így a PACIFIC vizsgálat eredményeire támaszkodva arra kell törekednünk, hogy a hatékonyság fokozása érdekében minél hamarabb indítsuk meg a kemoradioterápiát követően az immunterápiát, így minél jobban kihasználva a kettő között fennálló szinergista hatást.

Magyarországon fontos logisztikai szempont, hogy a legtöbb intézményben a restaginghez, a metasztázis kizárásához szükséges mellkas -felhas és koponya CT vizsgálatot elő kell jegyezni, és a várakozási idő a vizsgálatokra általában 6-8 hét között van. A képalkotó kontroll vizsgálat időpontját érdemes előre megtervezni és megkérni, hogy az eredmény kézhez kapását követően a kezeléshez szükséges adminisztrációra is maradjon elegendő idő.

Összefoglalva, az EMA törzskönyv alapján a durvalumab monoterápia olyan, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknek a daganatában a tumorsejtek legalább 1%-a PDL-1 expressziót mutat, és akiknek a betegsége a platina alapú KRT (legalább 2ciklus kemoterápiát megkaptak) után nem progrediál.(3) A PACIFIC vizsgálatban a betegek a KRT-t követő 42, egyes esetekben 14 napon belül megkapták az első durvalumab infúziót, és azt találták, hogy azok a betegek reagáltak jobban a durvalumab kezelésre, akiknél rövidebb időn belül tudták elkezdeni a KRT-t követően. Ezért fontos, hogy előre tervezetten, időben kérjük meg a restaginghez szükséges képalkotó vizsgálatot, hogy minél hamarabb hozzájuthasson a beteg a durvalumab terápiához, kihasználva a KRT és a PD-L1 gátló durvalumab kezelés közötti szinergista hatást (4)(5).

## ***A PACIFIC vizsgálat ismertetése, elemzése***

### ***Durvalumab kezelés a III. stádiumú, inoperábilis nem kissejtes tüdőrákban***

#### ***Bevezetés***

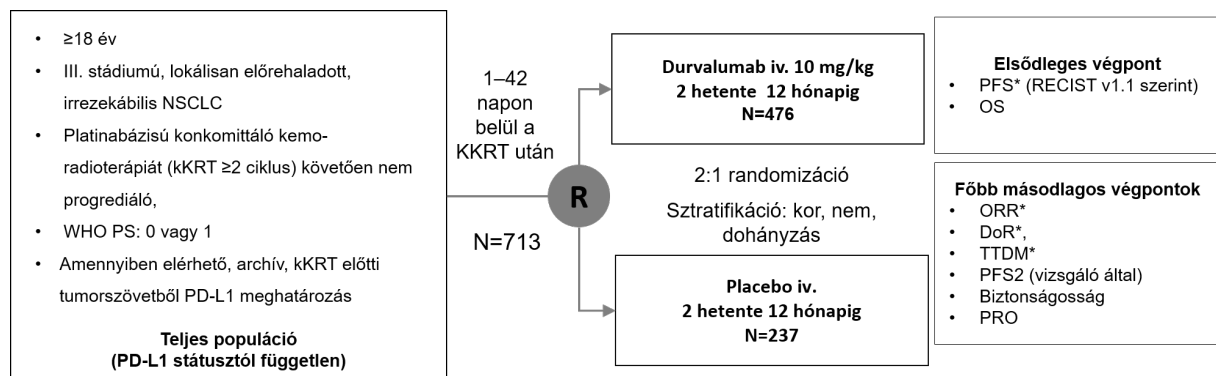
A nem kissejtes tüdőrákos betegek lokálisan előrehaladott stádiumában a komplex daganatellenes terápia alkalmazása a döntő. A megfelelő terápia megválasztásában kulcsszerepe van a multidiszciplináris onkológiai bizottságnak. Amennyiben reszekciós tüdőműtét nem jön szóba, a kemoradioterápia számít evidencia alapú kezelésnek. A jobb túlélési mutatók alapján a konkomittáló kemoradioterápia a preferálandó, de a szakma szabályait követő szekvenciálisan adott kemoterápia, majd sugárkezelésnek is helye van a klinikai gyakorlatban (7). Sem a konkomittáló, sem pedig a szekvenciális terápia után adott konszolidációs kemoterápia nem javítja a hatékonyságot (7). A PACIFIC egy fázis III-as, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált multicentrikus vizsgálat, mely a durvalumab hatékonyságát és biztonságosságát elemzi platina bázisú konkomittáló kemo-radioterápiát követően nem progrediáló, III-as, lokálisan kiterjedt stádiumú, irreszekábilis, nem kissejtes tüdőrák esetén (4)(5). E vizsgálat eredményeit ismertetjük, illetve elemezzük a továbbiakban.

#### ***A PAFIC vizsgálat felépítése***

A vizsgálatba 18 éven felüli, III-as stádiumba tartozó, nem reszekábilis NSCLC betegeket vontak a be, akik megelőzően konkomittáló kemoradioterápiát kaptak, s a kemoterápia dózisa megfelelt legalább két (2-4) ciklusban adott platina bázisú, kettős kombinációjú, citotoxikus kemoterápiának. Jó általános állapotú betegeket válogattak be (performance státus 0,1) 2:1 randomizációval a kísérleti kar javára. A kemoradioterápia előtti archív mintákból, amennyiben lehetőség volt, a tumor szövetből PDL1 meghatározás történt. A prospektív hatékonysági elemzés azonban a PDL1 státusztól függetlenül történt. A kemoradioterápia befejezése után restaging vizsgálatok történtek, s amennyiben nem mutatkozott progresszió, tehát betegség stabilizáció, ill. remisszió fennállásakor került sor a randomizálásra, melynek a sugárterápia befejezésétől számított 42 napon belül meg kellett történnie. A vizsgálati karban a betegek két hetente 10 mg/kg dózisban durvalumab (PDL1 - immunellenőrzőpont gátló) kezelést kaptak, a másik karban pedig placebót. Sztratifikáció a betegek kora, neme és dohányzási szokása alapján történt. A

vizsgálat a randomizációtól számítva tervezetten egy évig (12 hónap) tartott, vagy RECIST 1.1 progresszióig, illetőleg nem tolerálható toxicitásig. Az elsődleges terápiás végpontok a progresszió mentes túlélés (PFS), a teljes túlélés (OS) voltak, a főbb másodlagos végpontok az objektív válasz arány (ORR), a terápiás válasz tartama (DOR), a távoli metasztázis kialakulásáig eltelt idő intervallum (TTDM), illetőleg a biztonságosság (3. ábra). A bevásztáskor a betegek várható élettartamának meg kellett haladnia a 12 hetet. Az alkalmazott platina bázisú kombinációs partnerek az etopozid, vinorelbin, paclitaxel, docetaxel, pemetrexed lehettek. A betegek kaphattak ciszplatint vagy carboplatint is. Alapvető elvárás volt, hogy a kemoradioterápiát mindig sugárterápiával kellett befejezni (4).

3. ábra A PACIFIC vizsgálat felépítése (4)



*\*BICR = vakosított független központi értékelés alapján; DoR = válaszadás időtartama; iv. = intravénás; NSCLC = nem-kissejtes tüdőrák; ORR = objektív válaszadási ráta; OS = teljes túlélés;; PFS = progressziómentes túlélés, PRO: Beteg által jelentett kimenetel*

#### A PACIFIC vizsgálat betegjellemezői

Átlagéletkor 64 év, 60 % férfi, megközelítőleg fele-fele arányban kerültek be a vizsgálatba PS 0-1 betegek, csupán a betegek 9 %-a volt soha nem dohányzó, 16 %-uk a vizsgálat kezdetekor is dohányzott. 53 %-uk III/A stádiumba tartozott, 47 % laphámsejtes, 53 % nem laphámsejtes daganattal rendelkezett. 36 -37 %-ban a PDL1 státusz ismeretlen volt, a betegek 24 vs. 18,6 % esetén a PDL1 expresszió érték 25 %-nál nagyobb, 39,3% vs. 44,3 % esetén 25 %-nál kisebb volt. A konkomitáló kemoradioterápia megkezdése előtt kb. negyede a betegeknek indukciós kemoterápiában is részesült. A betegek döntő többsége 54 – 66 Gray sugárterápiát kapott. Megközelítőleg a betegek felénél alakult ki parciális remisszió a kemoradioterápia befejezése után. A progrediáló betegek száma elenyésző volt (7.táblázat) (4).

7. táblázat PACIFIC-betegjellemzők

| Jellemzők  | Durvalumab<br>(N=476)      | Placebo<br>(N=237)       |
|--|----------------------------|--------------------------|
| Életkor<br>Medián (intervallum), évek<br>≥65 év, %   | 64 (31–84)<br>45,2         | 64 (23–90)<br>45,1       |
| Nem, %<br>Férfi  | 70,2                       | 70,0                     |
| WHO performansz státusz, %*<br>0<br>1  | 49,2<br>50,4               | 48,1<br>51,5             |
| Dohányzási státusz, %<br>Jelenlegi<br>Korábbi<br>Sosem dohányzott  | 16,6<br>74,4<br>9,0        | 16,0<br>75,1<br>8,9      |
| Betegség stádiuma, %†<br>IIIA<br>IIIB  | 52,9<br>44,5               | 52,7<br>45,1             |
| Szövettan, %<br>Laphám<br>Nem-laphám   | 47,1<br>52,9               | 43,0<br>57,0             |
| PD-L1 státusz, %<br>TC <25%<br>TC ≥25%<br>Ismeretlen‡  | 39,3<br>24,2<br>36,6       | 44,3<br>18,6<br>37,1     |
| Korábbi kemoterápia, %<br>Indukciós<br>Definitív kKRT  | 25,8<br>99,8               | 28,7<br>99,6             |
| Korábbi sugárterápia, %*<br><54 Gy<br>54 - ≤66 Gy<br>>66 - ≤74 Gy  | 0,6<br>92,9<br>6,3         | 0<br>91,6<br>8,0         |
| Legjobb válasz a korábbi cCRT-re, %<br>Teljes válasz<br>Részleges válasz<br>Stabil betegség<br>Betegség progressziója¶ | 1,9<br>48,7<br>46,6<br>0,4 | 3,0<br>46,8<br>48,1<br>0 |

\*Nem jelentett vagy hiányzó adat (durvalumab, placebo, total): WHO performansz státusz (0,4% mindegyiknél), korábbi sugárterápia (0,2%, 0,4%, 0,3%).

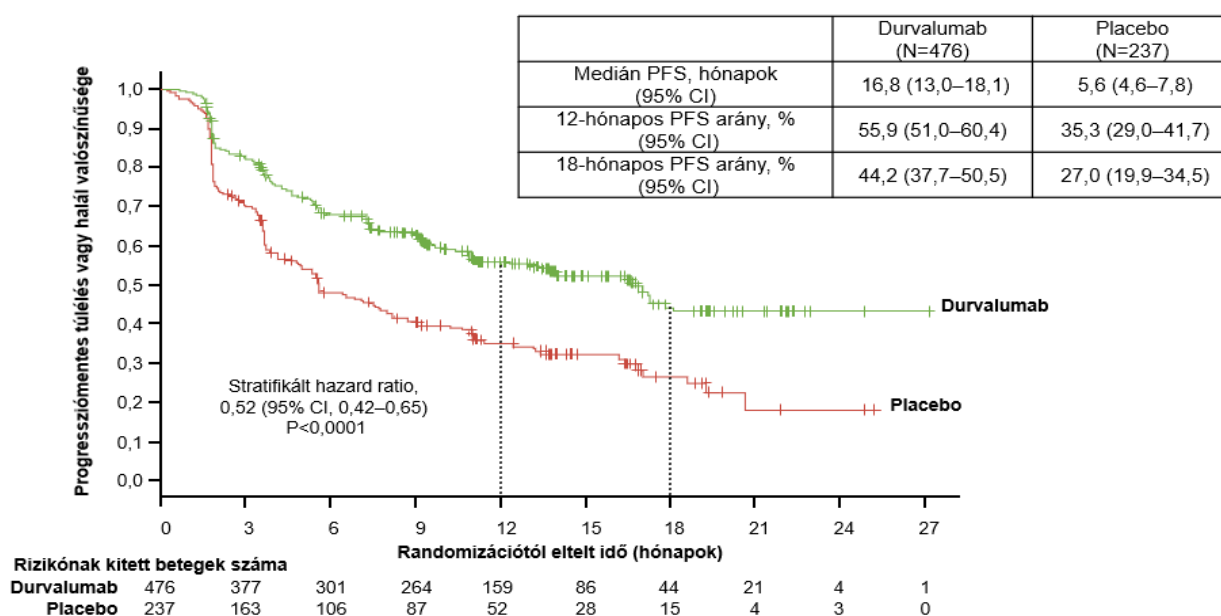
†Egyéb: durvalumab, 2,5%; placebo, 2,1%; total, 2,4%. ‡Nincs gyűjtött minta vagy validált teszt eredmény. ¶Nem értékelhető / nem alkalmazható: durvalumab, 2,3%; placebo, 2,1%; total, 2,2%.

kKRT = konkomittáló kemoradioterápia, TC = tumorsejt; TC ≥25%= ≥25% PD-L1 expresszió a tumorsejteken; TC <25%= <25% PD-L1 expresszió a tumorsejteken

## Eredmények

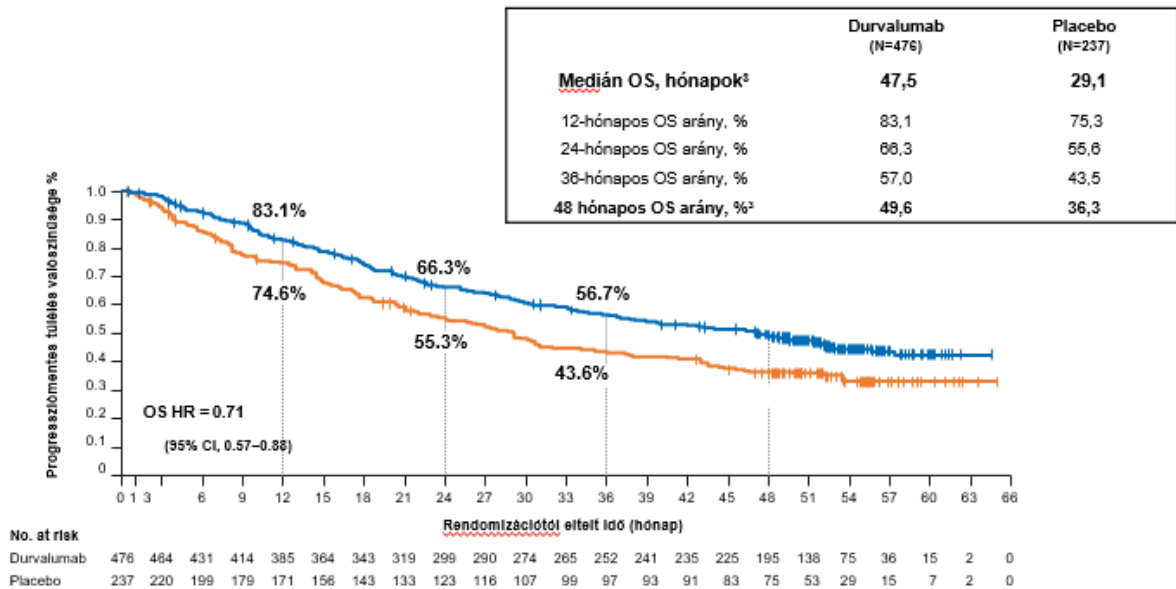
A progresszió mentes túlélés 16,8 hónapnak bizonyult a durvalumab karban, míg 5,6 hónapnak a placebo karban (HR 0,52) (1). Az egy éves PFS arány 55,9 vs. 35,3 %, a másfél éves 44,2 vs. 27 % volt (4. ábra). A teljes túlélés tekintetében a durvalumab karban 47,5 hónapnál érték el betegek a medián értéket, míg a placebo karban 29,1 hónap volt ez az érték (HR 0,71) (2). Az egy éves OS arány 83,1 vs. 74,6 %-nak, a 24 hónapos 66,3 vs. 55,3 %-nak, a 36 hónapos OS arány 57,0 vs. 43,5%-nak bizonyult a durvalumab vs. placebo karon, míg a 48 hónapos OS arány 49,6% vs. 36,% volt a két karon (5. ábra) (83)(6)

### 3. ábra PACIFIC: Progressziómentes túlélés (BICR értékelés)



*BICR = vakosított független központi értékelés; PFS = progressziómentes túlélés*

#### 4. ábra PACIFIC: teljes túlélés



A betegek alcsoportjainak elemzése alapján mind a nemek tekintetében, mind az életkor vonatkozásában (65 év alatt vagy fölött), mind a betegség stádium tekintetében (III/A vs. IIIB), mind daganat szövettani típusa (laphám vs. nem laphám), mind pedig a megelőzőleg alkalmazott kemoradioterápiára adott terápiás választ tekintetében mind az PFS, mind az OS hosszabbnak bizonyult a vizsgálati karban. Sem az alkalmazott kemoterápiás protokollok, sem pedig a sugárterápia dózisa nem befolyásolta a hatékonyságot. A PFS tekintetében mind a PDL1 negatív, mind a PDL1 pozitív csoportokban a durvalumab kezelés hatékonyabb volt a placebo karhoz képest. Előre meg nem határozott (post hoc) analízis történt az OS vonatkozásában a PDL1 negatív és a PDL1 pozitív betegek esetén. Ezen elemzés során nem igazolódtott a durvalumab kezelés előnye a PDL1 negatív (<1%) tumorok esetén, összevetve a placebo kontroll karral. Vizsgálták a sugárkezelés befejezése és a durvalumab illetve placebo kezelés elkezdése közötti időtartam és a hatékonyság összefüggését is. Azoknál a betegeknél, akiknél a durvalumab kezelés 14 napon belül kezdődött el a sugárterápia befejezésétől számítva, mind a PFS, mind az OS jobbnak bizonyult összevetve azokéval, akiknél a kezelés később kezdődött. A TTDM vonatkozásában is csaknem megduplázódott a távoli áttét megjelenésének ideje a vizsgálati karban (28,3 hónap vs. 16,2 hónap – HR: 0,53). A biztonságossági adatokat elemezve elmondható, hogy a durvalumab karban nem növekedtek meg jelentősebben a mellékhatás események. Különösen fontos kiemelni, hogy a bármely fokozatú pneumonitis arány sem különbözött lényegesen a két csoport között (33,9 % vs. 24,8 %). Az életminőségi kérdőívek tanúsága szerint nem volt

különbözőség a két karban sem a tünetek javulása, illetőleg romlása tekintetében, kivéve azt, hogy az étvágytalanság, illetőleg „egyéb” fájdalmak esetén a betegek kedvezőbb értékeket jeleztek a durvalumab karban (4)(5).

#### *Következtetések:*

A durvalumab alkalmazása statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős PFS (HR = 0,52) és OS (HR = 0,71) előnyt hozott a placebohoz képest a vizsgált betegpopulációban. Ezen előny mind a PFS, OS, mind pedig a távoli áttétek megjelenésének időintervalluma tekintetében konzisztens volt. A durvalumab jól tolerálható volt, új biztonsági szignál nem jelent meg. A PACIFIC az első vizsgálat, melyben a lokálisan kiterjedt, nem kissejtes tüdőrák esetén túlélési előnyt mutatott a kemoradioterápia után alkalmazott durvalumab monoterápia, összevetve a korábbi terápiás standarddal (4-6).

#### *A vizsgálat elemzése*

A fentiek alapján a durvalumab terápiás javaslata az EMA törzskönyv alapján:

„A durvalumab monoterápiában olyan, **lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, nem kissejtes tüdőcarcinomában** (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) szenvedő **felnőttek** kezelésére javallott, akiknek a daganatában a tumorsejtek **≥ 1%-a PD-L1** (*Programmed death-ligand 1*)-expressziót mutat és akiknek a betegsége a **platina-alapú kemo-irradiáció után nem progrediált**”(3).

Ez a terápiás javaslat két fontos elemében eltér az FDA alkalmazási előírásától.

Nem írja elő kötelezően a konkomittáló kemoradioterápiát, tehát a beteg, amennyiben a beteg kezelőorvosa, az onkoteammal egyetértésben úgy dönt szekvenciálisan is kaphatja a kemoterápiát, majd a sugárterápiát. A lényeg, hogy mindig a sugárterápiával kell befejezni a kemoradioterápiát (3).

A másik fontos különbség, hogy meg kell határozni az eredeti tumormintából a PDL1 expressziót. Csak azok a betegek részesülhetnek konszolidációs durvalumab terápiában, akiknél a daganat PDL1-et expresszál (≥ 1%) (3).

A PDL1 expresszió pozitívítás beemelése az alkalmazási előiratba az EMA által, sok vitát kavart szakmai körökben. Az okok többek között: A PACIFIC vizsgálatban nem volt kötelező a PDL1 expresszió meghatározása; a betegek 37%-ában ismeretlen volt; a PDL1 meghatározás a diagnóziskor történt, tehát nem volt információ a durvalumab



kezelés kezdetekor a PDL1 státuszról. A PDL1 negatív, illetőleg pozitív értékek hatása a vizsgálat eredményére nem volt prospektíven tervezve, így a randomizáció során ezt nem vehették figyelembe.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kemoradioterápiát követően 14 napon belül történt a durvalumab kezelés megkezdése, jobbnak bizonyultak a terápiás eredmények. Ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy a minél korábban elkezdett immunterápia a hatékonyságot növeli, mivel feltételezhetően a korai immunterápia elkezdése jobb általános állapottal társulhatott. Ennek ellenére javasolt a minél előbbi restaging vizsgálatok elvégzése s a mielőbbi immunterápia megkezdése, legkésőbb három hónapon belül (4)(5).

### **A kemoradioterápia és az azt követő konszolidációs immunterápia mellékhatásai és mellékhatás-menedzsmentje**

A 2000-es évek paradigmaváltása az onkológiában a citotoxikus kezelések után a célzott, biomarkereken alapuló terápiák bevezetését jelentette, és a következő nagy lépés az immunterápia térhódítása volt, mely a tüdődaganatok kezelését 2015-től forradalmasította. A nem reszekábilis, III. stádiumú betegek kezelésére a PACIFIC klinikai vizsgálat eredménye alapján kuratív kezelésként is alkalmazható immunterápia, kemoirradiációt követő konszolidációs kezelésként. A kezelés eredményességének megtartásához feltétlenül szükséges az esetlegesen fellépő mellékhatások felismerése és menedzsmentje. A jelenlegi alkalmazás a konszolidációs kezelésként az immunterápiák közül a PDL-1 gátló Imfinzi (Durvalumab®) alkalmazását teszi lehetővé, így elsősorban ennek mellékhatásait és ellátási lehetőségét ismertetem.

A III. stádiumú, inoperábilis NSCLC betegek kezelésében alkalmazott kemoradioterápia, majd ezt követő konszolidációs immunterápia (durvalumab kezelés) esetén fontos szempont, hogy a betegnél a kemoradioterápia vagy az immunterápia során fellépő mellékhatások megelőzésével, megfelelő kezelésével biztosítsuk, hogy a kuratív célú kezelést ne kelljen megszakítani, a beteg eljuthasson, majd a megengedett 12 hónapig meg is kaphassa a kemoradioterápiát követően a leghosszabb túlélést ígérő konszolidációs durvalumab terápiát. Ennek érdekében az immunterápia mellékhatásainak kezelése mellett a kemoradioterápia mellékhatás menedzsmentjével is foglalkozni kell. Egyes kemoradioterápiás mellékhatások terápia specifikusak, azonban

előfordulnak olyanok mellékhatások is, amelyek mind a kemoradioterápiára, mind az immunoterápiára jellemzőek, ezért különös figyelmet kell fordítanunk rájuk.

#### *Kemoradioterápia gyakori mellékhatásai, ezek megelőzése, kezelése*

Az egyidejűleg vagy egymást követően alkalmazott kemoterápia és sugárterápia (KKRT vagy SKRT) minden szervrendszeret érintő toxikus kezelés, amely akár súlyos, ritkán halálos mellékhatásokat is okozhat (84).

Az életminőség javítása és a túlélés növelése érdekében az Európai Radiológiai terápiás és Onkológiai Társaság (ESTRO) és az Európai Orvosi Onkológiai Társaság (ESMO) szakértői csoportja 2019-ben egy ajánlást adott ki ezen betegcsoport szupportív terápiájára, mellékhatás menedzsmentjére vonatkozóan az alábbi fontos pontok figyelembevételével: dohányzás leszoktatás, táplálkozás a KKRT előtt és alatt (ideértve az anorexia megelőzése és kezelése), testmozgás a KKRT előtt és alatt, akut oesophagitis és dysphagia megelőzése és kezelése, köhögés és légszomj, bőrreakciók, fáradtság kezelése, hányinger és hányás megelőzése, szívbetegségek és kardialis károsodások megelőzése, diagnosztizálása és kezelése, és a sugárterápiás technikák és kemoterápiák alkalmazásának optimalizálása a toxicitás csökkentése érdekében (84). A javaslatban szereplő fontosabb teendőket a 8. táblázatban foglalták össze (84)

#### 8. táblázat Javasolt prevenció és terápia konkomittáló kemoradioterápia esetén

|  |   |
|--|---|
| <b>Dohányzás abbahagyása</b>   | <b>A dohányzás abbahagyását minden betegnél aktívan támogatni kell, már a kezelés kezdete előtt is, mivel növelheti a túlélést, csökkentheti a mellékhatásokat és a második primer rákok kialakulásának kockázatát. (III./A).</b> |
| <b>Az akut nyelőcsőgyulladás és dysphagia megelőzése és kezelése</b> | Gyógyszeres kezelések: Protonpumpa-gátló 40 mg/nap a sugárterápia kezdetétől a terápia befejezését követő 3 hónapig (V./B).<br>Nyelőcső Candidiasis gyakori előfordulása miatt, a   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>≥Grade 2 nyelőcsőgyulladásnál gombaellenes gyógyszerek (V./B).</p> <p>Tüneti kezelések: helyi érzéstelenítők (pl. lidokain), szisztémás fájdalomcsillapítók (akár opioidok) (V./A).</p>  |
| <p><b>Táplálkozás a KKRT előtt és alatt ideértve az anorexia kezelését és megelőzését</b></p> | <p>Táplálkozási kockázat felmérése és táplálkozási tanácsok adása képzett szakember által a kemoterápia megkezdése előtt, alatt és után (III./A).</p> <p>Az alkalmazás módjától függetlenül a tápláléknak naponta legalább 30 kcal-át és 1,0-1,5 g fehérjét, valamint a javasolt mennyiségű mikroelemet kell tartalmazni /testtömeg kg-onként. (III./A).</p> <p>Az enterális vagy parenterális táplálás haladéktalan megkezdése, ha a szájon át történő bevitel nem megfelelő, és a testtömeg 5% -ának elvesztését okozza a gondos ápolás és támogatás ellenére (III./A).</p> |
| <p><b>Testmozgás a KKRT előtt és alatt</b></p>  | <p>Speciális edzés felajánlása a KKRT után a funkcionális képességek javítására, helyreállítására. (III./B).</p>  |
| <p><b>Köhögés és dyspnoe kezelése</b></p>   | <p>A köhögés és dyspnoe okának kiderítése majd kezelése a kiváltó ok szerint (V./A).</p> <p>A dohányzás abbahagyása. Tüneti kezelés inhalációs béta2-mimetikumokkal vagy a kortikoszteroidok megfontolt használatával. (IV/A).</p>  |
|   | <p>Nem szükséges preventív terápia a bőr toxicitások elkerülésére. (V./A).</p>  |

|   |  |
|---|--|
| <p><b>A bőrreakciók kezelése</b></p>                    | <p>A száraz, hámló bőr kezelése hidratáló krémmel (V./A).</p> <p>A nedvező, hámló bőr kezelése megegyezik a felületes égés kezelésével. (V./A).</p>  |
| <p><b>A fáradtság kezelése</b></p>                      | <p>Kortikoszteroidok kizárólag rövid ideig való használata (dexametazon: 4 mg naponta kétszer 14 napig; metilprednizolon: napi kétszer 16 mg 7 napig). (II/C).</p> <p>Egyéb gyógyszerek, étrend-kiegészítők nem mutattak meggyőző hatékonyságot (II. /B.).</p> <p>Közepes intenzitású gyakorlatok, például 30-60 perc séta, futás, úszás vagy kerékpározás heti 2-3 alkalommal (II/B).</p>                   |
| <p><b>Hányinger és hányás megelőzése</b></p>            | <p>A kemoterápia az egyidejű kemoterápia és a sugárterápia leginkább emetogén része – antiemetikumok adása a szokásos irányelveknek megfelelő (I/A).</p> <p>A mellkasi sugárterápia alacsony emetogén kockázatú - profilaktikus antiemetikum általában nem ajánlott azokon a napokon, amikor csak radioterápiát alkalmaznak (I/A).</p> <p>A durvalumab alacsony emetogén potenciállal rendelkezik (I/A).</p> |
| <p><b>A szívbetegségek, károsodások megelőzése,</b></p> | <p>A kardiovaszkuláris kockázati tényezők elkerülése: dohányzás, túlsúly, egészségtelen étrend és ülőhelyzet (V/A).</p> <p>A szív sugár terhelésének (szív dózis) lehető legnagyobb mértékű csökkentése (II/ A).</p>   |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>diagnosztizálása és kezelése</b></p>   | <p>A szívkárosodás diagnosztizálása majd kezelése a nem irradiácós eredetű szívkárosodásokhoz hasonlóan (V/A).</p>  |
| <p><b>Megfelelően alkalmazott sugárterápiás technikák és hozzáadott kemoterápia a toxicitás megelőzésére az immunterápiás érában</b></p> | <p>A sugárterápiás technikáknak, dózisoknak, a frakcionálásnak, valamint a kemoterápiás rezsimnek az immunterápiával vagy anélkül alkalmazott kemoradioterápiás, randomizált klinikai vizsgálatokhoz hasonlóan a nemzetközi iránymutatásokat kell követnie (II/A).</p> <p>A veszélyeztetett szerveknél, beleértve a szív összes részét, a lehető legalacsonyabb sugárdózist kell alkalmazni (II/A).</p> |

A következőkben két, több szempontból is különösen fontos mellékhatással, az oesophagitissal és a pneumonitissal foglalkozunk kicsit részletesebben.

### *1. dysphagia, oesophagitis*

A kuratív vagy palliatív terápiában részesülő daganatos betegeknél általában a fogyás, metabolikus zavar következtében kialakuló alultápláltság és cachexia rossz prognózissal társul, ezért különösen fontos ezek megelőzése, kezelése. A III. stádiumú tüdőrákos betegekben a KKRT növeli ezen állapotok súlyosbodásának kockázatát a nyelőcsőgyulladás és dysphagia kialakulása miatt (84)

A dysphagia és az oesophagitis a kemoradioterápia mellett is a leggyakoribb mellékhatások közé tartoznak, nagyobb arányban fordulnak elő konkomittáló KRT mellett mint szekvenciális KRT-nél. (87) Az oesophagitis kialakulásának rizikófaktorai a carboplatin-paclitaxel kemoterápia, a magasabb szív dózis, illetve egyes cytokinek és glycoproteinek emelkedett szintje, míg a dysphagia rizikófaktorai közé a gastro-oesophagialis reflux, a hiatus hernia és a dohányzás tartoznak (84-87). A III. stádiumú NSCLC-ben alkalmazott KKRT esetén a CTCAE Grade 3 dysphagia előfordulási gyakorisága 20%. Az akut sugárzás indukálta oesophagitis általában a KKRT

harmadik hetében kezdődik, 2 héttel a terápia vége előtt éri el a csúcspontját, és a betegek 8 héttel a KKRT befejezése után érik el a teljes gyógyulást. (8. táblázat)

## *2. Pneumonitis*

A sugárterápia alatt vagy után jelentkező köhögés és dyspnoe háttérében gyakran a komplex sejtszintű, molekuláris folyamatok eredményeként kialakuló sugárzás által indukált tüdőkárosodás (RILI) áll, ami jellemzően a sugárterápia alatt vagy után 2-6 hónapon belül megjelenő pneumonitisért, illetve a sugárterápiát követő 6-12 hónapon belül kialakuló tüdőfibrozisért felelős (84) (88). Legfontosabb tünetei a nonproduktív köhögés, terhelésre fellépő dyspnoe, alacsony láz és a mellkasi fájdalom.

A pneumonitis külön figyelmet igényel a mellékhatások között, egyrészt gyakori késői diagnosztizálása, lehetséges súlyosabb következményei miatt, másrészt mivel mind a kemoradioterápia, mind az immunterápia okozhatja kialakulását. A szekvenciális és konkomittáló kemoradioterápiás vizsgálatokban a pneumonitis előfordulása tekintetében eltérőek az eredmények, egyes vizsgálatokban nagyobb gyakorisággal írják konkomittáló adagoláskor (48), máshol nincs eltérés a szekvenciális és a konkomittáló mód esetén (85).

A PACIFIC vizsgálatban a placebo karon, ahol a konkomittáló kemoradioterápiát követően nem részesültek a betegek immunterápiában, a betegek 24,8%-ánál jelentettek bármely fokozatú pneumonitist, és ebből 3%-uknál Grade 3-4 fokozatú volt (4).

A mellékhatások kivizsgálásakor fontos figyelembe venni, hogy a sugárterápiával kezelt tüdőrákos betegek kb. 45% -ánál a nem sugárkezeléssel összefüggésbe hozható okok is állhatnak, a fenti tünetek háttérében, úgymint infekciók fellépése, COPD súlyosbodása, szívelégtelenség, szívritmuszavarok, vérszegénység és immunterápia-indukálta tüdőszöveti eltérések (84).

A pneumonitis kezelését lásd a 8. és a 9. táblázatban.

### *Immunterápia gyakori mellékhatásai, ezek megelőzése, kezelése*

Az immunterápiák hatásának elve, hogy a daganatsejtek által kiváltott, a saját egészséges sejtek védelmére szolgáló természetes immunszuppressziót gátolva (a gátlás gátlásaként), daganatellenes immunaktivációt eredményeznek, melynek következtében

az immunrendszer képes fellépni a daganatsejtek ellen, elpusztítva azokat. Ez az aktiváció azonban nem szelektíven, csak a daganatos szövetekre hat, ezért a kialakuló mellékhatások az egészséges szövetek elleni autoimmun reakciók formájában jelennek meg leginkább.

Leggyakrabban a bőr, a tápcsatorna, a máj, a tüdő és az endokrin szervek érintettsége jelentkezik (az előfordulás sorrendjében). Ritkán, de életet veszélyeztető mellékhatásokként jelentkezhetnek a szíveredetű és neurológiai mellékhatások. Kezelésükben alapvető a korai felismerés és az immunszuppresszáns szerek megfelelő dózisban történő alkalmazása.

A monoklonális antitestekkel végzett kezelések egyre elterjedtebbek a klinikai gyakorlatban, egyre több mellékhatással számolhatunk. Az előforduló mellékhatások feloszthatók infúziós reakciókra és az immunkezeléssel összefüggő eseményekre (immune-related adverse events; irAEs). A mellékhatások súlyossági beosztását az NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) a 2018-as 5.03-as verziója alapján ismertetem (89). Bármelyik szerv vagy szervrendszer érintett lehet, leggyakoribbak a bőr-, bélrendszer-, belső elválasztású mirigyek, máj- és tüdőeredetű mellékhatások. Ritkák, de életveszélyes következménnyel járhatnak a neurológiai vagy szíveredetű mellékhatások (90). A PACIFIC vizsgálatban a leggyakrabban (betegek több mint 15%-ánál) előforduló mellékhatások a durvalumab karon a köhögés, pneumonitis, fáradtság, nehézlégzés, hasmenés voltak (4).

A mellékhatások az esetek legnagyobb részében a kezelés kezdeti szakaszában, jellemzően az első 3 hónapban jelentkeznek. Az időfaktornak kiemelt szerepe van a mellékhatások elhárításában (89).

Az egyes mellékhatások előfordulási gyakoriságát és javasolt mellékhatás menedzsmentjét a 9. táblázat foglalja össze.

A mellékhatás menedzsment összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a III. stádiumú, inoperábilis, nem kissejtes tüdőrákban alkalmazott kemoradioterápia majd azt követő immunterápia alkalmazásánál fontos, hogy szorosan kövessük a betegeket, hogy a lehetséges megelőzés mellett minél korábban észleljük a tüneteket, és kezdjük el kezelni a kialakuló mellékhatásokat. Az immunterápiák esetén ez azért is fontos, mert a kevésbé súlyos immunmediált mellékhatások jellemzően reverzibilis folyamatok, kezelésük esetén

gyakran egyáltalán nem vagy csak átmenetileg kell felfüggeszteni az immunterápiát, és a későbbiekben folytatható a kezelés (89).

| Toxicitás típusa   | Grade 1  | Grade2   | Grade 3   | Grade4   |
|--|--|--|---|--|
| Bőr toxicitás<br>Anti-CTLA-4: 43–45%; anti-PD-1: 34%                                     | ICPi folytatása, bőrlágyítók, gyenge lokális szteroidok, sz. e. lokális vagy p. o. antihisztamin | ICPi folytatása, bőrlágyítók, gyenge lokális szteroidok, sz. e. lokális vagy p. o. antihisztamin   | ICPi leállítása, lokális kezelés + prednizon 0,5-1 mg/ttkg p. o., súlyos esetben prednizon 0,5-1 mg/ttkg iv., ICPi újrakezdése, ha ≤grade 1   | ICPi leállítása, prednizon 1-2 mg/ttkg iv., dermatológus konzílium   |
| Gasztrointesztinális toxicitás (anti-CTLA-4: 30–40%; anti-PD-1: 10–20%, kombináció: 45%) | ICPi folytatása, tüneti terápia: folyadékpótlás, loperamid                                       | ICPi leállítása, prednizon 0,5-1 mg/ttkg p. o. vagy budeszolid 9 mg p. o.; ha 3-5 napon belül nem javul: kolonoszkópia: kolitisz esetén infliximab 5 mg/ttkg           | ICPi végleges leállítása, prednizon 1-2 mg/ttkg iv., ha nincs javulás: + infliximab 5 mg/ttkg, MMF 2× 500- 1000 mg, takrolimusz, vagy vedolizumab                                     | ICPi végleges leállítása, prednizon 1-2 mg/ttkg iv., ha nincs javulás: + infliximab 5 mg/ttkg, MMF 2× 500- 1000 mg, takrolimusz, vagy vedolizumab    |
| Hepato-toxicitás (5–10%; kombináció: 25–30%)   | ICPi folytatása, májfunkciós értékek monitorozása hetente 1×                                     | ICPi felfüggesztése, májfunkciós értékek monitorozása hetente 2×, ha májfunkciós értékek nem javulnak 1 hét alatt, vagy tovább romlanak, prednizon 1 mg/ttkg p. o., ha | ICPi végleges leállítása, májfunkciós értékek monitorozása 1-2 naponta, ha AST/ALT <400 és bilirubin/INR/albumin normális: prednizon 1 mg/ttkg p. o.; ha AST/ALT >400 vagy emelkedett | ICPi végleges leállítása, májfunkciós értékek monitorozása 1-2 naponta, prednizon 2 mg/ttkg iv., ha nincs javulás 2-3 nap alatt: + MMF 2-3× 1000 mg, |



|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
|   |  | nem javul,<br>prednizon 2<br>mg/ttkg   | bilirubin/INR,<br>alacsony albumin:<br>prednizon 2<br>mg/ttkg iv., ha<br>nincs javulás 2-3<br>nap alatt, + MMF<br>2-3×1000 mg                                    | ATG, vagy<br>takrolimusz  |
| Tüdő-toxicitás<br>(anti-CTLA-4:<br><1%;<br><br>anti-PD-1/<br>PD-L1: 20–<br>40%) | Kezelés<br>halasztása,<br>monitorozás  | ICPi<br>felfüggesztése,<br>infekciógyanú<br>esetén AB; ha 48<br>óra alatt nem javul<br>AB mellett, vagy<br>nincs<br>infekciógyanú:<br>prednizon 1 mg/<br>ttkg p. o., PJP-<br>profilaxis! | ICPi végleges<br>leállítása,<br>prednizon 2-4<br>mg/ttkg iv., széles<br>spektrumú AB, ha<br>nem javul: +<br>infiximab 5 mg/<br>ttkg, MMF, vagy<br>ciklofoszfamid | ICPi végleges<br>leállítása,<br>prednizon 2-4<br>mg/ttkg iv.,<br>széles<br>spektrumú AB,<br>ha nem javul: +<br>infiximab 5 mg/<br>ttkg, MMF, vagy<br>ciklofoszfamid                                   |
| Neurológiai<br>toxicitás (1%)   | Enyhe: ICPi<br>felfüggesztése<br>mérlegelendő                                      | Közepes: ICPi<br>felfüggesztése,<br>prednizon 0,5-1<br>mg/ttkg,<br>miaszténia grávisz<br>vagy Guillain–<br>Barré-szindróma<br>esetén<br>plazmaferézis,<br>IVIG                           | Közepes: ICPi<br>felfüggesztése,<br>prednizon 0,5-1<br>mg/ttkg,<br>miaszténia grávisz<br>vagy Guillain–<br>Barré-szindróma<br>esetén<br>plazmaferézis,<br>IVIG   | Súlyos: ICPi<br>végleges<br>leállítása,<br>prednizon 1-2<br>mg/ttkg p. o./iv.,<br>profilaktikus AB,<br>miaszténia<br>grávisz vagy<br>Guillain–Barré-<br>szindróma<br>esetén<br>plazmaferézis,<br>IVIG |
| Kardiális<br>toxicitás<br>(<1%)   | Enyhébb<br>esetekben ICPi-<br>kezelés<br>felfüggesztése,<br>súlyosabb<br>formákban | Enyhébb<br>esetekben ICPi-<br>kezelés<br>felfüggesztése,<br>súlyosabb<br>formákban nagy  | Enyhébb<br>esetekben ICPi-<br>kezelés<br>felfüggesztése,<br>súlyosabb<br>formákban nagy  | Enyhébb<br>esetekben ICPi-<br>kezelés<br>felfüggesztése,<br>súlyosabb<br>formákban nagy   |

|   |  |   |   |   |
|---|--|---|---|---|
|   | nagy dózisú prednizon (1-2 mg/ttkg), sz. e. + infliximab, MMF, ATG, takrolimusz  | dózisú prednizon (1-2 mg/ttkg), sz. e. + infliximab, MMF, ATG, takrolimusz  | dózisú prednizon (1-2 mg/ttkg), sz. e. + infliximab, MMF, ATG, takrolimusz  | dózisú prednizon (1-2 mg/ttkg), sz. e. + infliximab, MMF, ATG, takrolimusz  |
| Reumatológiai toxicitás (2–12%)   | Enyhe: NSAID, paracetamol  | Közepes: ICPI felfüggesztése felmerül, NSAID, prednizon 10-20 mg/nap  | Közepes: ICPI felfüggesztése felmerül, NSAID, prednizon 10-20 mg/nap  | Súlyos: ICPI leállítása, prednizon 0,5-1 mg/ttkg, +/- DMARD (akár TNF- $\alpha$ -blokkoló   |
| Vese-toxicitás (<1%, kombinációban 4,9%)                                  | ICPI folytatása, vesefunkció monitorozása  | ICPI leállítása, hidrálás, vesefunkció monitorozása, ha romlik: prednizon 0,5-1 mg/ttkg p. o  | ICPI leállítása, hidrálás, vesefunkció monitorozása, ha romlik: prednizon 1-2 mg/ ttkg iv.  | ICPI végleges leállítása, hidrálás, vesefunkció monitorozása, prednizon 1-2 mg/ttkg iv.   |
| Tireoiditisz (anti-CTLA-4: 1–5%; anti-PD-1/PD-L1: 5–10%; kombináció: 20%) | Hipofunkció: Hormonpótlás (levotiroxin); tireoiditisz esetén prednizon 1 mg/ttkg p. o., tünetek esetén ICPI felfüggesztése megfontolandó Hiperfunkció: ICPI felfüggesztése, $\beta$ -blokkolók (propranolol, atenolol, | Hipofunkció: Hormonpótlás (levotiroxin); tireoiditisz esetén prednizon 1 mg/ttkg p. o., tünetek esetén ICPI felfüggesztése megfontolandó Hiperfunkció: ICPI felfüggesztése, $\beta$ -blokkolók (propranolol, atenolol, metoprolol), esetleg | Hipofunkció: Hormonpótlás (levotiroxin); tireoiditisz esetén prednizon 1 mg/ttkg p. o., tünetek esetén ICPI felfüggesztése megfontolandó Hiperfunkció: ICPI felfüggesztése, $\beta$ -blokkolók (propranolol, atenolol, metoprolol), esetleg | Hipofunkció: Hormonpótlás (levotiroxin); tireoiditisz esetén prednizon 1 mg/ttkg p. o., tünetek esetén ICPI felfüggesztése megfontolandó Hiperfunkció: ICPI felfüggesztése, $\beta$ -blokkolók (propranolol, atenolol, metoprolol), |

|  |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
|  | metoprolol),<br>esetleg<br>karbimazol,<br>prednizon;<br>ICPi-kezelés<br>újrakezdése,<br>amennyiben<br>tünetmentes  | karbimazol,<br>prednizon; ICPi-<br>kezelés<br>újrakezdése,<br>amennyiben<br>tünetmentes  | karbimazol,<br>prednizon; ICPi-<br>kezelés<br>újrakezdése,<br>amennyiben<br>tünetmentes   | esetleg<br>karbimazol,<br>prednizon; ICPi-<br>kezelés<br>újrakezdése,<br>amennyiben<br>tünetmentes   |
| Hipofízitisz<br>(anti-CTLA-<br>4: 1–16%<br>dózisfügg;<br>kombinációb<br>an 8%) | Enyhe: ICPi<br>folytatása,<br>koponya-MRI,<br>hormonpótlás<br>sz. sz.  | Közepes: ICPi<br>felfüggesztése,<br>koponya-MRI,<br>hormonpótlás sz.<br>sz., prednizon 0,5–<br>1 mg/ttkg p. o.,<br>ha 48 h alatt nem<br>javul, súlyosként<br>kezeln                                      | Közepes: ICPi<br>felfüggesztése,<br>koponya-MRI,<br>hormonpótlás sz.<br>sz., prednizon 0,5–<br>1 mg/ttkg p. o., ha<br>48 óra alatt nem<br>javul, súlyosként<br>kezeln                                 | Súlyos: ICPi<br>leállítása,<br>koponya-MRI,<br>hormonpótlás sz.<br>sz., prednizon 1<br>mg/ttkg iv.,<br>fájdalomcsillapítá<br>s   |
| T1DM<br>(<1%)  | Inzulinkezelés<br>megkezdése<br>javasolt; ha a<br>vércukorszint<br>stabil, ICPi<br>folytatható;<br>szteroidkezelés<br>nem javasolt a<br>szénhidrát-<br>anyagcserére<br>gyakorolt negatív<br>hatása miatt | Inzulinkezelés<br>megkezdése<br>javasolt; ha a<br>vércukorszint<br>stabil, ICPi<br>folytatható;<br>szteroidkezelés<br>nem javasolt a<br>szénhidrát-<br>anyagcserére<br>gyakorolt negatív<br>hatása miatt | Inzulinkezelés<br>megkezdése<br>javasolt; ha a<br>vércukorszint stabil,<br>ICPi folytatható;<br>szteroidkezelés nem<br>javasolt a<br>szénhidrát-<br>anyagcserére<br>gyakorolt negatív<br>hatása miatt | Inzulinkezelés<br>megkezdése<br>javasolt; ha a<br>vércukorszint<br>stabil, ICPi<br>folytatható;<br>szteroidkezelés<br>nem javasolt a<br>szénhidrát-<br>anyagcserére<br>gyakorolt negatív<br>hatása miatt |

## Összefoglalás

A III. stádiumú nem kissejtes tüdőrák egy nagyon heterogén betegcsoport. Ebbe a csoportba tartoznak a kis méretű tumorok (T1-2) N2 vagy N3 nyirokcsomó metasztázissal, a nagy méretű tumorok nyirokcsomó metasztázis nélkül (T3-4N0) és a nagy méretű tumorok ellenoldali nyirokcsomó metasztázissal (T3-4N3) is. Míg a III/A tumorokon belül lehet a beteg potenciálisan operábilis vagy inoperábilis, addig a III/B és III/C betegek általában inoperábilisak (13).

A III. stádiumon belül ennek megfelelően nagyon különbözött a betegek öt éves túlélése (5-34%), annak ellenére, hogy ebben a stádiumban a kezelés függetlenül attól, hogy a daganat operábilis vagy nem operábilis, még kuratív szándékkal történik (13). 2019-ben egy új lehetőség jelent meg a kezelési palettán az inoperábilis daganatok esetén, a kemoraditerápiát követő immunoonkológiai durvalumab konszolidációs terápia, ami nagy mértékben növelte a betegek túlélési esélyét. A jelenleg ismert adatok alapján a durvalumab terápián lévő betegek a 47. hónapban érték el a medián OS-t, a 48. hónapban a betegek 49,6%-a volt még életben. Mindezek következtében különösen fontos a kivizsgálás során a megfelelő stádium besorolás, és a stádiumnak megfelelő terápia kiválasztása (4)(5).

A korrekt staging felállításához mellkas, has, koponya CT, csontizotop vizsgálat, de leginkább PET CT és koponya CT elvégzése szükséges. A PET CT pontosabb információt ad számunkra a mediasztinális nyirokcsomó érintettségéről.

A III. stádiumú NSCLC (nem kissejtes tüdőrákos) esetén a mediasztinális nyirokcsomók érintettségének igazolása vagy kizárása elengedhetetlen a megfelelő terápiás döntések meghozatalához. Ebben a stádiumban PET pozitivitástól függetlenül a már kismértékben megnagyobbodott nyirokcsomók esetén is invazív staging javasolt, mint ahogy a normál méretű, de PET pozitív nyirokcsomók esetében is. A nyirokcsomó érintettség igazolására N2-N3 gyanúja esetén az endoszkópos technikák (EBUS, EUS, illetve EUSB) preferáltak, és ha ez nem kivitelezhető, vagy nem hozott megfelelő eredményt, akkor javasolt a sebészi mintavétel. Jobb eredmény érhető el az altatásban végzett endoszkópos mintavételekkel (12-18).

A korrekt staging, a megfelelő ECOG státusz és a korrekt mintavétel eredményeinek birtokában tud a multidiszciplináris team adekvát kezelést javasolni a betegek számára. Mivel a széles körű molekulárpátológiai eredmények és a PD-L1 ismeretéhez

elengedhetetlenül fontos a megfelelő minta, ezért arra kell törekedni, hogy a betegségből szövettani mintavétel történjen, vagy ha ez nem kivitelezhető, akkor sejtblokk technikára alkalmas legyen a citológiai mintavétel. Amennyiben ez nem valósul meg, a beteg elesik a jelenleg a leghosszabb túlélést adó terápiáktól, a kemoradioterápia utáni fenntartó immunonkológiai kezelés lehetőségétől is.

Különösen fontos az onkoterápia előtti PD-L1 meghatározás abban az esetben, ha inoperábilis, III. stádiumú NSCLC-s betegnél kemoradioterápiát követő durvalumab konszolidációs kezelés bevezetését tervezik. Az irodalmi adatok szerint a radioterápia, illetve a kemoradioterápia PD-L1 expresszióra gyakorolt hatása ellentmondásos, azonban abban egységes az álláspont, hogy a PD-L1 expresszió változhat a terápiát követően. Ugyanakkor fontos tudni, hogy a PACIFIC vizsgálat eredményei, és a vizsgálaton alapuló durvalumab EMA törzskönyv a kemoradioterápia előtt vett mintából kimutatott PD-L1 értéken alapulnak, ezért a PD-L1 érték meghatározása ebben az esetben a kemoradioterápia előtt nyert mintából kell hogy megtörténjen (3).

Az onkoteam ülésen a III. stádiumú tüdőrák korrekt terápiájának eldöntése nem könnyű feladat a betegcsoport és a választható optimális terápiák heterogenitása miatt. A műtetre viheto, potenciálisan reszekábilis betegek kiválasztásához is elengedhetetlen a nagyon alapos preoperatív invazív mediastinalis staging. A T3-4 N0-1 csoport operábilitásának megítélésénél nagyon fontos a multidiscplináris teamekben lévő mellkassebész véleménye. N2 betegség esetében különösen nehéz a döntés. A TNM beosztáson kívül fontos szempont az operábilítás megítélésében a tumor elhelyezkedése, nagysága, illetve a beteg általános állapota, kísérőbetegségei is (29). Ha potenciálisan reszekábilis a beteg, akkor a neoadjuváns kemoterápia utáni restaging és a mediasztinum korrekt invazív vizsgálata után lehet eldönteni, hogy operábilissá vált, vagy inoperábilis maradt-e a beteg. Ha komplett reszekció nem végezhető, vagy ha az indukciós kezelés után a mediasztinum érintettsége nem minimalizálható, akkor a műtéti kezelés nem hoz túlélési előnyt. Ebben az esetben a neoadjuváns kezelést komplettálni kell radioterápiával és utána ismételt restaging szükséges (20). A lokálisan kiterjesztett műtéteket célszerű nagy centrumokban végeztetni.

Ha a kemoradioterápiát követő restaging után stabil betegség, parciális vagy komplett remisszió igazolható, és a szövettani mintából meghatározott PD-L1 szintje 1 % vagy ennél magasabb, akkor az inoperábilis III/A, III/B és III/C stádiumú NSCLC betegeknél

a kemoradioterápia és utána a fenntartó/konzolidációs durvalumab immunterápia a leghatékonyabb, leghosszabb túlélést adó terápia (4) (5).

Felvetődik a kérdés, hogy a szekvenciális vagy a konkomittáló kemoradioterápia hatékonyabb-e a betegek számára?

A jelenlegi vizsgálatok eredményei azt igazolják, hogy a jó performance státuszú, inoperábilis, III. stádiumú NSCLC-s betegeknél a konkomittálva alkalmazott kemoradioterápiától várható hosszabb túlélés (5 éves túlélési ráta 15% vs 10% konkomittáló vs. szekvenciális KRT). A panaszos vagy idős és/vagy társbetegségekől szenvedő betegek esetén szekvenciális kemoradioterápia javasolt. Az indukciós és konzolidációs kemoterápiás kezelésekkel a túlélés nem nőtt a klinikai vizsgálatok szerint. Az ESMO guideline az indukciós kemoterápiát csak logisztikai okokból, a konzolidációs kemoterápiát pedig egyáltalán nem javasolja (7).

Hazánkban a konkomittáló kemoradioterápia során leginkább a Taxotere-Ciszplatin vagy a Paclitaxel-Carboplatin kemoterápia terjedt el, mellyel párhuzamosan 60-66/2 Gy sugárkezelést végeznek, CT – PET/CT alapú besugárzás tervezés alapján. A kemoradioterápiás klinikai vizsgálatokban egyre gyakrabban használt, és az ESMO irányelvben is javasolt pemetrexed-platina kombinációt konkomittáló radioterápiával nem tartalmazza a finanszírozási protokoll (82) (83).

A PACIFIC vizsgálat igazolta az inoperábilis, III. stádiumú nem kissejtes tüdőkarzinomás (NSCLC) betegeknél a kemoradioterápia (KRT) után nem progrediáló betegség esetén a PDL-1 gátló durvalumab kezelés hatékonyságát. A konzolidációs durvalumab immunterápiás kezelést 2 hetente 10 mg/testsúlykilogramm dózisban alkalmazták egy évig (4). 2021. januárjában az EMA engedélyezte a tkg-ra meghatározott dózis mellett a 4 hetente 1500 mg fix dózis alkalmazását is a PACIFIC indikációban.

A Pacific vizsgálat eredményei alapján a konzolidáló durvalumab kezelést 42 napon belül javasolt elkezdeni. A restaging CT kontroll optimális időpontjáról a KRT-t követően egyetlen nemzetközi irányelvben sincsen egyértelmű állásfoglalás, azonban jelen esetben a durvalumab terápia minél korábbi indítása miatt érdemes minél hamarabb elvégezni a kemoradioterápiát követően.

A KRT-t követő PD-L1 gátló fenntartó kezelésnél nagyon fontos a betegek szoros megfigyelése, a mellékhatások fellépése esetén a gyors reakció, hogy a betegek

megkaphassák, és a lehető leghosszabb ideig rajta is maradjanak a számukra leghosszabb túlélést biztosító terápián. Az ESMO 2020 elején ajánlást adott ki a tüdőrákban alkalmazott konkomittáló kemoradioterápia esetén javasolt beteg vezetésre, támogatásra vonatkozóan, melyben gyakorlati, például táplálkozási, táplálási tanácsokkal látják el az orvosokat III. Stádiumú NSCLC esetén KKRT-ben részesülő betegeknél (86).

## Irodalom

1. Globocan 2018. <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Bogos K, Kiss Z, Gálffy G et al Revising Incidence and Mortality of Lung Cancer in Central Europe: An Epidemiology Review From Hungary; Front. Oncol., 2019
3. European Medicines Agency. Durvalumab (Imfinzi). Summary of product characteristics ; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_en.pdf);
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 2017;377:1919-29.5.
5. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. The New England journal of medicine 2018;379:2342-50.
6. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase III PACIFIC trial Annals of Oncology 2020 31 (suppl\_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
7. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al.: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv1–iv21, 2017; ESMO eUpdate; 04 May 2020 ESMO Guidelines Committee
8. Detterbeck, FC, Jantz, MA, Wallace, M et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007; 132: 202S–220S
9. Rivera, MP, Mehta, AC, and Wahidi, MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143: e142S–e165S
10. Petersen M, Eckardt H, Hakami J, et al. The value of mediastinal staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2009; 36: 465–468

11. Hwangbo B, Kim SK, Lee HS et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest*. 2009; 135: 1280–1287
12. Chandrika S, Yarmus L. Recent developments in advanced diagnostic bronchoscopy. *Eur Respir Rev* 2020;29: 190184  
<https://doi.org/10.1183/16000617.0184-2019>].
13. IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) 8th edition lung cancer staging system
14. Bogos K, Ostoros G. et al *Korányi Bulletin*. 2019. 35 p.
15. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C A, et al. A Randomized Trial Comparing Preoperative Chemotherapy Plus Surgery with Surgery Alone in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(3):153–8.
16. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995;13(8):1880–92.
17. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998;21(1):1–6.
18. Albain KS, Scott CB, Rusch VR. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer: initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:621.
19. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol*. 2005;23(16\_suppl):7014–7014.
20. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9687):379–86.
21. Daly BDT, Cerfolio RJ, Krasna MJ. Role of Surgery Following Induction Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(4):721–32.
22. Krasna MJ, Gamliel Z, Burrows WM, et al. Pneumonectomy for Lung Cancer After Preoperative Concurrent Chemotherapy and High-Dose Radiation. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(1):200–6.



23. Weder W, Collaud S, Eberhardt WEE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1424–30.
24. Molnár F. T., Balikó Z., Benkő I, és mts. Az előrehaladott nem-kissejtes tüdőrák ( NSCLC ) neoadjuváns kezelése A pécsi tapasztalatok. *Med Thorac.* 2009;72(2):120–8.
25. Andre F, Grunenwald D, Pignon J-P, et al. Survival of Patients With Resected N2 Non–Small-Cell Lung Cancer: Evidence for a Subclassification and Implications. *J Clin Oncol.* 2000 Aug 16;18(16):2981–9.
26. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1675–84.
27. Bertoglio P, Ricciardi S, Alì G, et al. N2 lung cancer is not all the same: an analysis of different prognostic groups†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(5):720–6.
28. Sanchez-Lorente D, Guzman R, Boada M, et al. N2 disease in non-small-cell lung cancer: straight to surgery? *Futur Oncol.* 2018;14(6s):13–6.
29. Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A tüdő daganatok ellátásáról; Egészségügyi Közlöny 2014
30. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33:1974-82
31. Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2002;169:5538-45.
32. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2015;372:2018-28.
33. Haragan A, Field JK, Davies MPA, et al. Heterogeneity of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Implications for specimen sampling in predicting treatment response. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2019;134:79-84.
34. Callea M, Albiges L, Gupta M, et al. Differential Expression of PD-L1 between Primary and Metastatic Sites in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer immunology research* 2015;3:1158-64.
35. Yue C, Jiang Y, Li P, et al. Dynamic change of PD-L1 expression on circulating tumor cells in advanced solid tumor patients undergoing PD-1 blockade therapy. *Oncoimmunology* 2018;7:e1438111.

36. Mahoney KM, Atkins MB. Prognostic and predictive markers for the new immunotherapies. *Oncology (Williston Park, NY)* 2014;28 Suppl 3:39-48.
37. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2016;375:1823-33.
38. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016;387:1837-46.
39. Ancevski Hunter K, Socinski MA, Villaruz LC. PD-L1 Testing in Guiding Patient Selection for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer. *Molecular diagnosis & therapy* 2018;22:1-10.
40. Hendry S, Byrne DJ, Wright GM, et al. Comparison of Four PD-L1 Immunohistochemical Assays in Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2018;13:367-76.
41. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology*, 2016;29:1165-72
42. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2018;13:1302-11.
43. Festino L, Botti G, Lorigan P, et al. Cancer Treatment with Anti-PD-1/PD-L1 Agents: Is PD-L1 Expression a Biomarker for Patient Selection? *Drugs* 2016;76:925-45.
44. Kim S, Koh J, Kwon D, et al. Comparative analysis of PD-L1 expression between primary and metastatic pulmonary adenocarcinomas. *European journal of cancer* 2017;75:141-9.
45. Raju S, Joseph R, Sehgal S. et al; Review of checkpoint immunotherapy for the management of non-small cell lung cancer. *ImmunoTargets and therapy* 2018;7:63-75.
46. Yang CY, Lin MW, Chang YL, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression is associated with a favourable immune microenvironment and better overall survival in stage I pulmonary squamous cell carcinoma. *European journal of cancer* 2016;57:91-103.

47. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al.: Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Annals of Oncology* 2006;17: 473–483.
48. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clin Oncol* 2010; 28:2181-2190.
49. De Ruyscher D, Botterweck A, Dirx M, et al.: Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. [Ann Oncol](#). 2009 Jan;20(1):98-102.
50. Sanders KJC, Hendriks LE, [Troost EG](#), et al.: Early Weight Loss during Chemoradiotherapy Has a Detrimental Impact on Outcome in NSCLC. *J of Thorac Oncol* 2016; Vol. 11 No. 6: 873-879
51. Fleming C, Cagney DN, O’Keeffe S, et al.: Normal tissue considerations and dose–volume constraints in the moderately hypofractionated treatment of non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2016;119 423–431.
52. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, et al.: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2017; 124 1–10
53. Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical Resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:379-386.
54. Deng L, Liang H, Burnette B, et al.: Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014;124: 687–95.
55. NCCN Guidelines Version 6. 2020 Non-Small Cell Lung Cancer
56. Csada E, Bajcsay A: A III-as stádiumú tüdőrák kemoradioterápiája. *MEDICINA THORACALIS* 2018.; 71. ÉVF. 5. 321-324. 2018.
57. Forde P.M., Chaft J.E. Smith k.N.et al.: Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer *The New England Journal of Medicine, NEJM* 2018; 378:1976-1986.
58. C. Le Pechoux, N. Pourel, F. Barlesi, et al.: An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683.)

59. Gao F, Li N, Xu Y, Yang G (2020) Evaluation of Postoperative Radiotherapy Effect on Survival of Resected Stage III-N2 Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Front. Oncol.* 10:1135. doi: 10.3389/fonc.2020.01135
60. Jin Seok A, Yong Chan A, Joo-Hang K, et al.: Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04 *J Clin Oncol* 2015; 33:2660-2666.
61. Varol Y, Komurcuoglu B, Yılmaz U, et al.: The Effect of Consolidation Chemotherapy for LA-NSCLC Patients Receiving Concurrent Chemoradiotherapy. *J Clin Anal Med* 2017;8(2): 142-6
62. Ródé I.: *Klinikai Onkoradiológia. Medicina*, Budapest, 1984.
63. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al.: Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *N Engl J Med* 2012;366:925-31.
64. Buchwald ZS, Wynne J, Nasti TH, et al. Radiation, Immune Checkpoint Blockade and the Abscopal Effect: A Critical Review on Timing, Dose and Fractionation. *Front. Oncol.* 2018; 8:612. doi: 10.3389/fonc.2018.00612.
65. Wirsdörfer F, de Leve S, Jendrossek V: Combining Radiotherapy and Immunotherapy in Lung Cancer: Can We Expect Limitations Due to Altered Normal Tissue Toxicity? *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 24; doi:10.3390/ijms20010024.
66. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al.: The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2018; 6:75.
67. Xiangjiao M, Rui F, Lian Y, et al. The Role of Radiation Oncology in Immuno-Oncology. *The Oncologist* 2019;24(Special Issue):S42–S52
68. Hui Yang, Tao Jin, Mengqian Li, et al. : Synergistic effect of immunotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer: current clinical trials and prospective challenges. *Precision Clinical Medicine*, 2019; 2(1), 57–70.
69. Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B, et al.: Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. *Annals of Oncology* 2019.; 0: 1–11.
70. Carbone P, Minna J; Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995. 311 (7010): 899-909.
71. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, et al. Induction Chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer : Cancer and Leukemia Group B *J Clin Oncol.* 2007 1: 25(13) :1698-704

72. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C. et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S.Oncology. *J Clin.Oncol* 2008;26: 5755-5760
73. Vokes EE, Herndon JEII, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer:cancer and leukemia group study 9431. *J Clin Oncol.* 2002 15:20 (20) : 4191-8.
74. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, et al.Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol* 2015; 33(6), 567-74
75. Conor E. Steuer, MD; Madhusmita Behera, PhD; Vinicius Ernani, MD; et al.Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2017;3(8):1120–9.
76. Suresh S, Anthony B, Lu Hua W et al: PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer
77. Szilasi M, Horváth Á ; IIIA-B stádiumú NSCLC elsővonalbeli Taxotere-Cisplatin konkuráló kemo-radioterápiájának eredményei 42 irreszekábilis daganatos beteg vizsgálata alapján (Hazai multicentrikus vizsgálat előrehaladott tüdőrák iniciális kemo-radioterápiájának értékelésére) *Magyar Onkológia* 2006; 50,233-236.
78. Kemoterápiás kézikönyv\_2018.07.01. , 11/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet
79. Korai és helyileg kiterjedt (nem távoli áttétes) nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje 2014.
80. Tippayamontri, T.; Kotb, R.; Paquette, B. et al. Synergism in concomitant chemoradiotherapy of cisplatin and oxaliplatin and their liposomal formulation in the human colorectal cancer HCT116 model. *Anticancer Res.* 2012, 32, 4395–4404
81. MJO Connor; targeting the DNA damage response in cancer: *Molecular cell* 2015; [www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(15\)00831-X](http://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(15)00831-X)
82. Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014;124(2):687-695

83. Gray JE, E Villegas A, Davey D et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—Update from PACIFIC. *JTO* 2020; 288-293
84. D. De Ruyscher, C. Faivre-Finn, K. Nackaerts et al. ,Recommendation for supportive care in patients receiving concurrent chemotherapy and radiotherapy for lung cancer. *Annals of Oncology* 2020, Volume 31 Issues1
85. O'Rourke N, Roqué i Figuls M *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD002140
86. Simone CH B Thoracic Radiation Normal Tissue Injury. *Semin Radiat Oncol* . 2017 Oct;27(4):370-377
87. Hananina A, Mainwaring W, T Ghebre Y et al. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest* 2019;156(1):150-162.
88. Huang Y, Zhang W, Yu F, et al. The cellular and molecular mechanisms of radiation-induced lung injury. *Med Sci Monit*. 2017;23:3446e3450.
89. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 2017 <https://ctep.cancer.gov>
90. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl 4):119–142