

**ANGIOGENEZIS GÁTLÓ KEZELÉS ELŐREHALADOTT
TÜDŐ ADENOCARCINOMÁBAN: HATÉKONYSÁG ÉS A
KRAS MUTÁCIÓ MINT PROGNOSZTIKAI FAKTOR**

Doktori értekezés – rövid verzió

Dr. Ghimessy Áron Kristóf

Semmelweis Egyetem Budapest

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



- Témavezető: Dr. Döme Balázs Ph.D., Tudományos Főmunkatárs
- Hivatalos Bírálok: Dr. Huszty Gergely Dénes Ph.D., adjunktus
Dr. Heiler Zoltán Ph.D., Főorvos
- Bizottság Elnöke: Dr. Szende Béla, Professor emeritus
- Bizottság tagjai: Dr. Bogos Krisztina Ph.D., Orvosigazgató
Dr. Szász A. Marcell Ph.D., Tudományos Főmunkatárs

Budapest

2020

1. Bevezetés

A tüdőrák a második leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés lett a múlt század során. A friss statisztikák azt mutatják, hogy több halált okoz, mint az emlő-, a prosztata-, illetve a végbél rosszindulatú megbetegedése összesen. Becslések szerint világszerte összesen 1.589 millió ember halt meg tüdőrákban, amely a rákkal kapcsolatos elhalálozások 17 %-át teszi ki.

A tüdőrák mortalitása Magyarországon az egyik legmagasabb a világon mind a férfiak, mind a nők tekintetében, és eltérően a többi fejlett országtól egyre több új esetet jegyeznek fel. Míg az esetek száma a férfiak tekintetében az elmúlt néhány évben nem emelkedett, a nők esetében azonban folyamatosan nőtt. 2014-ben a tüdőrákos új megbetegedések száma Magyarországon 5189 volt (60% férfi, 40% nő).

A vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF) kulcs szerepet tölt be az endothelialis sejtnövekedésnél, illetve az angiogenesis egyik legfontosabb szabályozója. A VEGF megnövekedett szintjét lehet kimutatni a legtöbb szolid daganatban, az NSCLC-t is beleértve. Sok esetben a magas VEGF érték társul a kiújulás és áttét magas kockázatával.

A bevacizumab (BEV; Avastin®; Genentech/Roche, South San Francisco, CA, USA) egy humanizált monoklonális antitest, amely

úgy hat, hogy a kötés semlegesíti a VEGF-A isoformát, és ezáltal megelőzi a VEGF ligand-receptor kötetést. Bizonyított a bevacizumab hatékonysága a kolorektális, a petefészek, az emlő és a vese rosszindulatú daganatos megbetegedése esetén. Mindaddig ez az első és egyetlen antivaszkuláris gyógyszer, amelyet engedélyeztek az NSCLC kezelésére.

Egy fázis II. tanulmány szerint a kemoterápiával kombinált bevacizumab-kezelés NSCLC esetén hatásosabbnak bizonyul, mint az önmagában végzett kemoterápia. A kettő kombinációját jobban tolerálták a betegek, azonban a tüdővérzés előfordulása megnőtt. Egy post hoc multivariáns elemzésben a laphámsejtes szövettant független kockázati tényezőként azonosították be a vérzésre. Ennek következményeképpen a laphámsejtes szövettant kizárták a klinikai vizsgálatok során az NSCLC megbetegedés esetén alkalmazott bevacizumab-kezelésből.

A fenti fázis II. vizsgálatot követően több randomizált fázis III. vizsgálatot indítottak, többek közt az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E4599 nevű klinikai vizsgálatot. Az eredmények azt mutatták, hogy a bevacizumab beadása jelentős javulást hoz a medián teljes túlélésben (OS), a kizárólag kemoterápiás kezeléssel szemben. A progressziómentes túlélés (PFS) szintén lényegesebb jobb eredményt mutatott.

A fenti vizsgálatok eredményét követően az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency (EMA)) 2007. augusztusában engedélyezte a bevacizumab kezelés alkalmazását a platina alapú kemoterápiával kombinálva az előrehaladott NSCLC-s betegek első vonalbeli kezelésénél.

Habár a bevacizumab kezelés alkalmazását 2007-ben engedélyezték a platina alapú kemoterápiával kombinálva az NSCLC betegek kezelésénél, mégsem elérhető magyar adat erre vonatkozóan. Az AVALANCHE (ML21783) vizsgálatot azért hajtottuk végre, hogy felmérjük a standard platina alapú kezeléssel kombinált első vonalbeli bevacizumab terápia klinikai eredményeit a magyar klinikai gyakorlatban.

A KRAS proto-oncogén által kódolt KRAS protein egy kis GTP-áz, amely kulcsszerepet játszik különböző sejtfunkciók szabályozásában. A KRAS mutáció a leggyakrabban előforduló (kb. 30%-ban) mutáció a tüdő adenocarcinoma (LADC) esetében. A leggyakoribb G12C és G12V KRAS mutációs altípusok a dohányzással hozhatók összefüggésbe, míg a G12D altípust azok esetében figyelték meg, akik sohasem dohányoztak.

A KRAS mutációk prognosztikus és prediktív hatékonysága a nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő betegek esetében vitatott. Habár két különböző meta-elemzés arra a következtetésre jutott, hogy a KRAS mutáció negatív prognosztikus faktor LADC-ban, a legátfogóbb vizsgálat, amely több, mint 1500 NSCLC beteggel foglalkozott, beleértve 300 KRAS mutációs esetet is, négy klinikai vizsgálat keretében, amelyeknél kísérő kemoterápiás kezelés (CHT) is történt, azt mutatta, hogy a KRAS mutációknak nincs világos prognosztikus és prediktív jelentősége a CHT-ra adott válasz tekintetében.

Korábban a csoportunk elvégzett egy mutáció altípus specifikus elemzést 505 III. és IV. stádiumú LADC beteg esetében, akik platina alapú CHT kezelést kaptak. Azt az eredményt kaptuk, hogy nem volt

jelentős különbség a vad típusú (WT), a codon 12 és codon 13 KRAS mutációkat mutató betegek esetében sem a progressziómentes túlélés, (PFS), sem az teljes túlélés (OS) tekintetében. Fontos azonban, hogy G12V KRAS mutációs betegeknél magasabb volt a terápiás válasz, illetve enyhén hosszabb a medián PFS.

A legtöbb szolid daganat esetében, beleértve a NSCLC-t is, a VEGF megemelkedett szintjéről és a negatív prognosztikus szerepéről számoltak be. Habár a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli rendszer érintett a VEGF kifejeződésének és az angiogenesisnek a szabályozásában, mégis nagyon kevés tanulmány vizsgálta a KRAS mutációk hatását a BEV terápia hatékonyságára. Két különböző csoport kimutatta, hogy a G12V, a G12A és a G12D KRAS mutációk esetén rendszerint gyenge eredmény várható BEV terápiában részesedő metasztatikus CRC betegeknél. Egy kisebb vizsgálatban a nem laphám típusú NSCLC betegeknél nem volt patológiai válaszreakció látható neoadjuváns BEV/CHT kezelés esetén, míg egy másik kisebb vizsgálat, amely IV. stádiumú NSCLC betegekkal foglalkozott, a BEV terápia jobb OS és PFS értékekről számolt be a KRAS WT (n=26) betegek esetében, míg a KRAS-mutáns (n=16) betegeknél nem volt ilyen javulás látható. Nem volt még vizsgálat nagyszámú betegcsoporton, amely megvizsgálta volna a BEV/CHT terápia aminosav szubsztitúció-specifikus KRAS mutációs státuszát III. és IV. stádiumú kaukázusi betegek esetén.

2. Célkitűzések

A Bevacizumab viszonylag új terápia az előrehaladott LADC betegek esetében. A BEV terápia kombinálásának hatékonyságát a platina alapú kemoterápiával több, nemzetközi randomizált vizsgálat bizonyította, azonban magyar adat nem állt rendelkezésre.

A nemzetközi kutatások erőfeszítései ellenére nem ismert prediktív és prognosztikus biomarker az NSCLC antivaszkuláris kezelése terén.

2.1. A bevacizumab terápia biztonságossága és hatékonysága platina alapú kemoterápia mellett előrehaladott NSCLC-ben

Habár a BEV-et 2007-ben engedélyezték NSCLC-s betegeknél a platina alapú kemoterápiával kombinálva, azonban még sincs magyar adat erre vonatkozóan. Az AVALANCHE vizsgálatot (ClinicalTrials.gov, azonosító: NCT03170284) azért indítottuk, hogy a platina alapú kemoterápiával kombinált elsővonalbeli BEV terápia klinikai eredményeit felmérjük a magyar klinikai gyakorlatban. A vizsgálat egy egy-karú, több intézetet bevonó, prospektív megfigyelés volt, melynek célja az volt, hogy a magyar klinikai gyakorlatot hűen reprezentáló eredményt kapjunk. A vizsgálat elsődleges végpontja a PFS (az eltelt idő a BEV első beadásától a betegség progressziójáig) volt. A másodlagos végpont a terápiás válasz, az OS és a biztonságosság volt.

2.2. A KRAS mutáció mint az anti-VEGF terápia biomarkere NSCLC-s betegeknél

A nemzetközi szakirodalomra és az AVALANCHE vizsgálat egy alcsoportjával kapcsolatos korábbi eredményekre alapozva láttuk,

hogy az anti-VEGF terápia nem minden beteg esetében hatékony. Máig nem ismert a terápia elleni rezisztencia pontos mechanizmusa, illetve nincs prediktív és prognosztikus biomarkere az antivaszkuláris terápiának. A KRAS kaskád és a VEGF jelátviteli útvonala közti molekuláris kapcsolat fel lett térképezve, azonban ennek klinikai relevanciája még nem ismert. A jelen dolgozat célja annak az elemzése, hogy a KRAS mutáció biomarkerként használható-e NSCLC esetén anti-VEGF terápiában. Megvizsgáltuk az aminosav szubsztitúció-specifikus KRAS mutációs státuszt és annak hatását a PFS-re és OS-re egy nagy, BEV/CHT kezelést kapó III-IV. stádiumú kaukázusi betegcsoport esetén. A célunk az volt, hogy kimutassuk a az altípus specifikus KRAS mutációs státusz klinikai relevanciáját az anti-VEGF terápiában, és hogy prediktív biomarkert határozzunk meg, amely segít azonosítani a terápiára rezisztens betegeket, ami által egyénre szabott kezelést adhatunk a betegnek.

3. Módszerek

3.1. A bevacizumab terápia biztonságossága és hatékonysága platina alapú kemoterápia mellett előrehaladott NSCLC-ben

Az AVALANCHE (ClinicalTrial.gov azonosító: NCT03170284) egy több intézményben végzett, egy-karú prospektív vizsgálat volt, amelyet arra hoztunk létre, hogy felmérjük a bevacizumab terápia biztonságosságát és hatékonyságát az előrehaladott nsNSCLC (nem-laphám NSCLC) betegségben szenvedő betegeknél a magyarországi rutinszerű onkológiai ellátásban.

A feltételeknek megfelelő betegek első vonalban bevacizumabot kaptak cisplatinnal vagy carboplatinnal, majd azok a betegek, akiknél a betegség nem fejlődött tovább (non-progressors) tovább kapták a bevacizumabot mindaddig, ameddig a betegség nem fejlődött tovább, illetve a toxicitást nem nőtt elfogadhatatlan mértékig. A kombinált kezelés harmadik összetevője a következők egyike volt: paclitaxel, gemcitabine, docetaxel vagy vinorelbine. A betegek utánkötése az elsődleges betegségük első progressziójáig, vagy a halálukig, a beleegyezésük visszavonásáig, a beteggel való kapcsolat megszakadásáig, a vizsgálat lezárultáig tartott, attól függően, hogy melyik következett be előbb.

A vizsgálat elsődleges végpontja a PFS volt. A PFS-t a bevacizumab kezelés megkezdésétől számoltuk.

A másodlagos végpontok közé a következők tartoztak: a legjobb terápiás válasz (teljes remisszió (CR), részleges remisszió (PR), stabil betegség (SD), progresszív betegség (PD), OS (retrospektív elemzés alapján) és biztonsági indikátorok (súlyos és nem súlyos mellékhatások). Az ORR-t (Objektív Válasz Ráta) azoknál a betegeknél kalkuláltuk, akik teljesen vagy részlegesen felépültek.

3.2. A KRAS mutáció mint az anti-VEGF terápia biomarkere NSCLC-s betegeknél

Ebben az egy központban végzett retrospektív tanulmányban 501 egymást követő, előrehaladott állapotú tüdő adenocarcinómában (LADC) szenvedő beteget vontunk be, akik elsővonalbeli platina alapú (cisplatin vagy carboplatin) kombinált kemoterápiát kaptak BEV-vel vagy anélkül a budapesti Országos Korányi Pulmonológiai

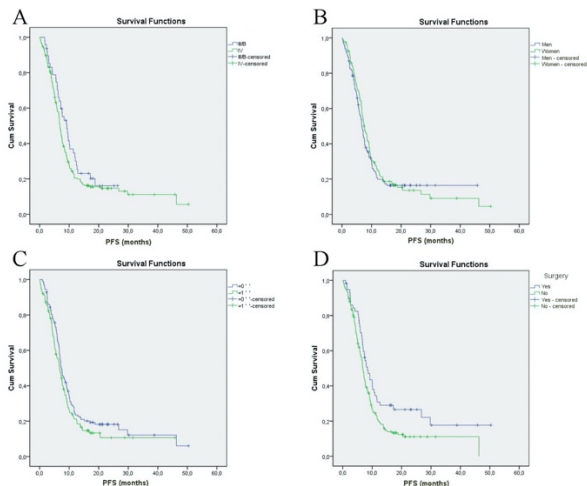
Intézetben 2007 és 2016 között. Citológiával és szövettannal is bizonyított, nem operálható IIIB vagy IV. stádiumú LADC betegek kerültek be a feltételek alapján a vizsgálatba. A dohányzás, a TNM és a tumor molekuláris jellemzői (EGFR és KRAS mutációs státusz) a diagnózissal egy időben lettek meghatározva. A PFS és OS kalkulációjához az első CHT dátumát használtuk. Az ismert EGFR mutációs betegek ki lettek zárva. A klinikai utánekvetés 2017. augusztus 1-én zárult. Az medián utánekvetés 21 hónap volt a BEV/CHT csoportban, míg a CHT csoportban 10 hónap.

4. Eredmények

4.1. A bevaciczumab terápia biztonságossága és hatékonysága platina alapú kemoterápia mellett előrehaladott NSCLC-ben

Összesen 284 beteget azonosítottak és vontak be a vizsgálatba 2008 június 17. és 2011 május 3. között a bevásztási kritériumoknak megfelelő diagnózissal a magyarországi vizsgálati helyszíneken.

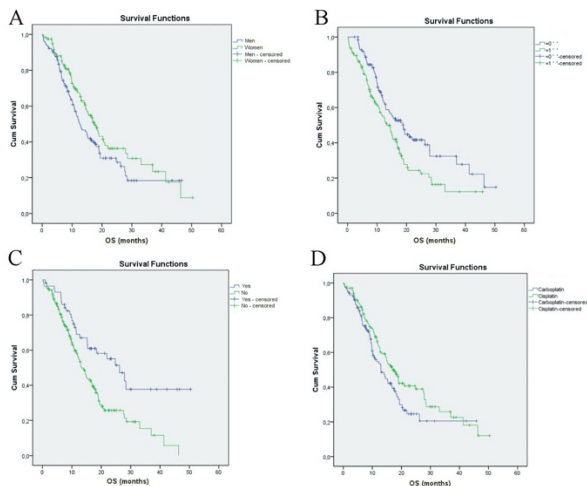
A PFS a teljes betegpopulációban 7.162 ± 0.282 (CI95%: 6.609-7.715) hónap volt. Nem volt szignifikáns különbség a túlélésben a nem tekintetében (medián PFS: 7.589 ± 0.647 vs. 6.669 ± 0.375 hónap, $p=0.542$), ECOG tekintetében (medián PFS: 7.326 ± 0.535 vs. 6.702 ± 0.597 hónap $p=0.123$), a tumor elhelyezkedésében (centrális vs. nem-centrális, $p=0.813$), az alkalmazott platina származékban (cisplatin vs. carboplatin, $p=0.199$), az adjuváns vagy neoadjuváns terápiában ($p=0.165$) illetve, a sugárkezelés tekintetében ($p=0.165$) (1. Ábra).



1. Ábra – A progressziómentes túlélés vizsgálata. A: különböző tumor stádiumokban; B: Nemek szerint; C: ECOG performansz státusz szerint és D: megelőző sebészi kezelés alapján (Kaplan-Meier). Avalanche study.

Kiemelendő, hogy a medián PFS szignifikánsan magasabb volt ($p < 0.001$) azokban a betegekben, akik bevacizumab fenntartó terápiában részesültek (medián PFS: 9.166 ± 0.601 , CI95%: 7.988-10.345 hónap), mint azokban, akik fenntartó kezelésben nem részesültek (medián PFS: 5.815 ± 0.574 , CI95%: 4.690-6.940 hónap). Kontrollált betegség figyelemreméltó 86.5%-ban volt elérhető, ebből a CR az esetek 2.3%-ban, PR pedig az esetek 44.4%-ban. Progresszív betegség 13.5%-ban fordult elő és az esetek 32.6%-ban nem állt elegendő adat rendelkezésre.

A medián OS a teljes study populációra nézve 15.179 ± 1.377 hónap volt (CI95%: 12.480-17.877) (2. Ábra).



2. Ábra – A teljes túlélés (OS) vizsgálata. A: Nemek szerint; B: ECOG performansz stádium szerint; C: a korábbi sebészi kezelés szerint, valamint D: a használt platina származék szerint (Kaplan-Meier). Avalanche study.

Lényegesen hosszabb ($p < 0.001$) OS volt megfigyelhető azoknál a betegeknél, akik bevacizumab fenntartó kezelésben részesültek (medián: 26.218 ± 3.946 hónap, CI95%: 18.484-33.952 hónap vs. medián: 10.152 ± 0.975 hónap, CI95%: 8.240-12.064 hónap).

A vizsgálat folyamán összesen 157 nem kívánatos eseményt (AE: adverse event) és mellékhatást jelentettek 59 betegnél, ezek közül 14 volt súlyos (sAE). Az összes mellékhatás közül 63 (40.1%) esemény oldódott meg hosszútávú következmény nélkül, 61 esetben jelentettek jelentős javulást a tünetek terén (38.9%) és 7 esetben (4.5%) maradtak fenn tünetek tartósan. 2 súlyos mellékhatás (1.3%) nem oldódott meg, 14 AE (8.9%) mellékhatás volt tartósan észlelhető az első jelentéstől az utolsó vizitig, 5 AE (3.2%) a beteg halálához vezetett, és 4 AE esetén nem ismert a kimenetel (2.5%).

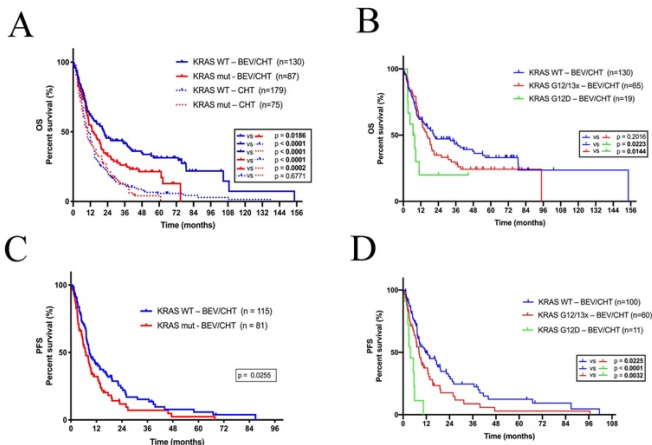
4.2. A KRAS mutáció mint az anti-VEGF terápia biomarkere NSCLC-s betegeknél

Minden bevont beteg igazolt előrehaladott tüdő adenocarcinómában szenvedett és a kaukázusi nagyraasszba tartozott. Minden EGFR mutáns beteget kizártunk a kohortból. A teljes kohortból (n=501) 170 beteg volt KRAS mutáns (33.9%) és 331 (66.1%) KRAS vad típusú. A BEV/CHT-val kezelt betegek 38.5%-a (n=95) volt KRAS mutáns, míg ugyanez az arány 29.5% (n=75) volt a CHT csoportban (P=0.012). Nem volt szignifikáns különbség a BEV/CHT és a CHT csoport között a kor (P=0.193), dohányzási státusz (p=0.072), nem (p=0.506) vagy tumor stádium (P=0.610) tekintetében. Az egyetlen különbség a performance státuszban volt megfigyelhető, ahol több ECOG 0 (vs. EVOG 1) beteg volt a BEV/CHT csoportban, mint a csak CHT csoportban (P=0.031). Ennek oka feltehetően a BEV kezelés szelektív kritériumaiban kereshető. A BEV/CHT alkohortban, 35 (36.8%), 19 (20%) és 20 (21%) eset igazolódott G12C, G12D és G12V mutációnak. Más ritka (n<3) KRAS exon 2 mutáció szubtypusokat (G12A, G12R, G12S, G13C, G13D) szintén találtunk a BEV csoportban. A szubtypus specifikus mutációs státusz technikai okok miatt nem volt megvizsgálható 21 esetben.

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a KRAS mutáció klinikai relevanciáját, összehasonlító statisztikai analízist végeztünk a KRAS mutáció és a klinikopatológiai változók tekintetében, mind a BEV/CHT, mind a csak CHT alcsoportban. A BEV/CHT csoportban a dohányzás és a KRAS mutáció szignifikáns pozitív korrelációt mutatott (P=0.008). A KRAS mutáció szignifikánsan gyakoribb volt nő betegek esetén (vs. férfiakban; P=0.002) ebben a csoportban. Az ECOG státusz és a klinikai stádium nem különbözött a KRAS mutáns

és vad típusú betegcsoportok között ($P=0.056$ and $P=0.16$) BEV/CHT kezelés esetén. A KRAS mutáció nem mutatott összefüggést a betegek korával ebben a csoportban ($P=0.09$). Említésre méltó, hogy a csak CHT kezelt csoportban nem volt összefüggés a KRAS mutáció megléte és sem a kor, sem a dohányzási anamnézis, sem a nem, sem az ECOG státusz, sem a klinikai stádium, sem az OS között.

Ahogy az várható volt, a BEV/CHT kezelésben részesült csoport OS-e szignifikánsan hosszabb volt, mint a csak CHT-ben részesülő betegeké ($P<0.0001$, log-rank teszt). Ez a különbség még szembeötlőbb volt, amikor csak a KRAS vad típusú betegeket vetettük össze ($P<0.0001$, log-rank teszt). Említésre méltó, hogy a BEV hozzáadása a sztenderd CHT-hez szignifikáns előnyt jelentett akkor is, ha csak a KRAS mutáns betegeket hasonlítottuk össze ($P=0.0002$, log-rank teszt).



3. Ábra - Kaplan-Meier túlélési görbék: OS (A-B) és PFS (C-D) tüdő adenocarcinomás betegeknél a KRAS mutáció függvényében.

Ezt követően azt vizsgáltuk meg, hogy a KRAS mutációs státusz hogyan befolyásolja a CHT hatékonyságát BEV terápiával kiegészítve, vagy anélkül előrehaladott tüdő adenocarcinómában. Nem volt különbség OS-ben a KRAS mutáns és vad típusú betegek között abban a csoportban, akik csak CHT-t kaptak ($P=0.6771$, log-rank teszt, 3. Ábra). Igen fontos azonban, hogy a BEV/CHT csoportban azt láttuk, hogy a KRAS mutáns betegeknek szignifikánsan rövidebb a PFS-e és OS-e, mint a KRAS vad típusú betegeknek ($P=0.0255$ and $P=0.0186$, log-rank teszt; 3. Ábra). Ezt az eredményt egy Cox regressziós analízissel is alátámasztottuk: a KRAS mutáció a diagnózis felállításakor befolyásolta az OS-t (HR 0.645, 95% CI 0.458-0.908, $P=0.012$) és PFS-t (HR 0.597, 95% CI 0.402-0.887, $P=0.011$) is, a kortól (folyamatos P értékek: 0.081 és 0.628), nemtől (nő vs. férfi; P értékek: 0.005 és 0.001), dohányzási anamnézistől (dohányzó vs. sosem dohányzó; P értékek: 0.907 és 0.835), ECOG performansz státusztól (0 vs. 1; P értékek: 0.193 és 0.177) és a tumor stádiumtól (III. vs. IV; P értékek: 0.048 0.617) függetlenül. Az analízis szintén igazolta, hogy az előrehaladottabb klinikai tumor stádium önálló rizikótényező az OS-re nézve, azonban PFS-nél ez nem volt megfigyelhető (P értékek: 0.048 és 0.617). A nem önálló prognosztikus faktornak igazolódott mind OS-ben, mind PFS-ben a multivariáns Cox regressziós modellben (P értékek: 0.005 és 0.001).

Következőnek a klinikopatológiai jellemzőit vizsgáltuk meg a KRAS codon 12 mutáns eseteknek, akik BEV/CHT terápiában részesültek és megvizsgáltuk, hogy van-e statisztikai összefüggés az aminosav-specifikus mutációs státusz és a változók között. 35 (36.8%) G12C, 19 G12D (20%), 20 G12V (21%), 3 G12A (3.2%), 1 G12S (1%), 1

G12R (1%), 3 G13D (3.1%), és 1 G13C (1%) mutációt igazoltunk. Szignifikáns asszociáció nem volt felfedezhető a szubtípus-specifikus KRAS mutációs státusz és a kor, dohányzási anamnézis, nem, ECOG státusz vagy tumor stádium között. Fontos kiemelni, hogy a KRAS G12D mutációval rendelkező daganatokhoz szignifikánsan rövidebb OS köthető, mint a KRAS vad típusú daganatokhoz, vagy bármely más KRAS mutációhoz (codon 12 vagy 13: $P=0.0223$ és $P=0.0144$; log-rank teszt, 3. Ábra). Az OS-hez hasonlóan a PFS-ben is szignifikáns hátrányt mutatott a KRAS G12D mutáció, amikor a KRAS vad típusú betegekkel ($P<0.0001$; log-rank teszt, 3. Ábra), vagy más codon 12 és 13 mutációval vetettük össze ($P=0.0032$; log-rank teszt, 3. Ábra). Érdeemes megemlíteni azt is, hogy a G12D alcsoport OS-e a BEV/CHT csoportból nem mutatott jelentős különbséget a csak CHT csoport OS-hez képest.

5. Következtetések

5.1. A bevacicumab terápia biztonságossága és hatékonysága platina alapú kemoterápia mellett előrehaladott NSCLC-ben

Az AVALANCHE vizsgálat eredményeit összefoglalva állíthatjuk, hogy a magyarországi klinikai gyakorlatban hasonló eredményeket tapasztaltunk, mint amikről a korábbi nemzetközi tanulmányok beszámoltak. Helyileg előrehaladott, metasztatikus vagy visszatérő nem-kis sejtes tüdőrákos (nem laphám sejtes) betegek PFS és OS értékeiben javulás volt látható akkor, amikor BEV terápiát is kombinálták a platina alapú CHT kezeléshez. A BEV-vel kombinált terápia biztonságosnak bizonyult, elfogadható mennyiségű

mellékhatást eredményezett, illetve a kezelés megszakításának az aránya is alacsony maradt. A BEV terápia tehát megfelelő opció a IIIB, illetve IV-es stádiumú nsNSCLC betegek számára a magyarországi klinikai környezetben.

5.2. KRAS mutáció mint biomarker az anti-VEGF terápiában NSCLC betegeknél

Végkövetkeztetésül leszögezhetjük, hogy a standard elsővonalbeli kemoterápiával kombinált BEV terápia megemelkedett OS-t eredményezett előrehaladott vagy kiújult nsNSCLC betegek esetében, akiknél nem található célozható molekuláris eltérés. Habár komoly erőfeszítések történtek, hogy a BEV-re jól reagáló betegeket beazonosítsuk, mindeztidáig nincs igazolt prediktív biomarker ezen a területen.

A jelen tanulmányban új bizonyítékot mutatunk be a BEV terápiának az alkalmazása esetén a III. és IV. stádiumú, KRAS mutáns, illetve elsősorban KRAS G12D mutációt hordozó LADC betegek esetében, amikor a szer csökkent aktivitást mutatott a KRAS vad típusú daganatos LADC betegekkal összehasonlítva. Az adataink nem csupán segíthetnek a BEV terápia hatékonyságát emelni, hanem a jobb beteg kiválasztás által hozzájárulhatnak ahhoz is, hogy csökkenthessük ennek a drága ágensnek a felesleges használatát a KRAS mutáns LADC betegek alcsoportjainál. A BEV felesleges és hatástalan alkalmazása potenciálisan károsan is hathat betegekre mellékhatások előidézése által, miközben nem ér el javulást a betegek

PFS-ében, OS-ében vagy az életminőségükben, az egészségügyi ellátó rendszerre viszont anyagi terhet tesz.

Az alsoport specifikus KRAS mutáció státusz könnyen beazonosítható marker, mivel ez már úgyis része a rutin molekuláris tesztelésnek az NSCLC betegek esetében. Az alsoport specifikus KRAS mutációs státusz mint biomarker segítheti a klinikumban dolgozókat abban, hogy személyre szabott kezelést adjanak betegeiknek. Ennek a potenciális biomarkernek az igazolásához további vizsgálatok szükségesek.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

Ghimessy AK, Gellert A, Schlegl E, Hegedus B, Raso E, Barbai T, Timar J, Ostoros G, Megyesfalvi Z, Gieszer B, Moldvay J, Renyi-Vamos F, Lohinai Z, Hoda MA, Klikovits T, Klepetko W, Laszlo V, Dome B.

KRAS Mutations Predict Response and Outcome in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients Receiving First-Line Bevacizumab and Platinum-Based Chemotherapy.

Cancers (Basel). 2019 Oct 9;11(10). pii: E1514.

Tolnay E*, Ghimessy AK*, Juhász E, Sztancsik Z, Losonczy G, Dombi P, Vennes Z, Helf L, Csada E, Sárosi V.

The efficacy and safety of bevacizumab in addition to platinum-based chemotherapy for the first-line treatment of patients with

advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: Final results of AVALANCHE, an observational cohort study.

Oncol Lett. 2019 Feb;17(2):1750-1760. *contributed equally

6.2. Egyéb közlemények:

Ghimessy ÁK, Farkas A, Gieszer B, Radeckzy P, Csende K, Mészáros L, Török K, Fazekas L, Agócs L, Kocsis Á, Bartók T, Dancs T, Tóth KK, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Taghavi S, Hötzenecker K, Klepetko W, Bogyó L.

Donation After Cardiac Death, a Possibility to Expand the Donor Pool: Review and the Hungarian Experience.

Transplant Proc. 2019 May;51(4):1276-1280.

Radeckzy P, **Ghimessy ÁK**, Farkas A, Csende K, Mészáros L, Török K, Fazekas L, Agócs L, Kocsis Á, Bartók T, Dancs T, Tóth KK, Schönauer N, Bogyó L, Bohács A, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Gieszer B.

Antibody-Mediated Rejection in a Multiple Lung Transplant Patient: A Case Report.

Transplant Proc. 2019 May;51(4):1296-1298.

Fazekas L, **Ghimessy Á**, Gieszer B, Radeckzy P, Mészáros L, Török K, Bogyó L, Hartyánszky I, Pólos M, Daróczy L, Agócs L, Kocsis Á, Bartók T, Dancs T, Tóth KK, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Farkas A.

Lung Transplantation in Hungary From Cardiac Surgeons' Perspective.

Transplant Proc. 2019 May;51(4):1263-1267.

Gieszer B, Radeczky P, Farkas A, Csende K, Mészáros L, Török K, Fazekas L, Bogyó L, Agócs L, Kocsis Á, Varga J, Bartók T, Dancs T, Kormosoi Tóth K, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Jaksch P, **Ghimessy ÁK.**

Lung Transplant Patients on Kilimanjaro.

Transplant Proc. 2019 May;51(4):1258-1262.

Gieszer B, **Ghimessy Á**, Radeczky P, Farkas A, Csende K, Bogyó L, Fazekas L, Kovács N, Madurka I, Kocsis Á, Agócs L, Török K, Bartók T, Dancs T, Schönauer N, Tóth K, Eszes N, Bohács A, Czebe K, Csiszér E, Mihály S, Kovács L, Müller V, Elek J, Rényi-Vámos F, Lang G.

First 3 Years of the Hungarian Lung Transplantation Program.

Transplant Proc. 2019 May;51(4):1254-1257.

Madurka I, Elek J, Schönauer N, Bartók T, Kormosói-Tóth K, Radeczky P, Gieszer B, **Ghimessy Á**, Lang G, Klepetko W, Rényi-Vámos F.

Early Postoperative Problems After Lung Transplantation: First-Year Experiences in Light of the Newly Established National Hungarian Lung Transplantation Program.

Transplant Proc. 2017 Sep;49(7):1538-1543.

Madurka I, Elek J, Schönauer N, Bartók T, Kormosói-Tóth K, Zöllei É, **Ghimessy Á**, Lang G, Klepetko W, Rényi-Vámos F.

Urgent Lung Transplantation in Severe Acute Respiratory Failure Based on Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease: A Case Report.

Transplant Proc. 2017 Sep;49(7):1544-1548.

Rényi-Vámos F, Radeckzy P, Gieszer B, **Ghimessy Á**, Czebe K, Török K, Döme B, Elek J, Klepetko W, Lang G, Madurka I.

Launching the Hungarian Lung Transplantation Program.

Transplant Proc. 2017 Sep;49(7):1535-1537.

Földes K, Piros L, Toronyi E, Wagner L, Chmel R, Török S, Nagy K, **Ghimessy A**, Brinzanek D, Pöcze B, Langer RM, Gerő L.

Examination of carbohydrate metabolism parameters after simultaneous pancreas-kidney transplantation.

Transplant Proc. 2013;45(10):3698-702.

Barabás JI, **Ghimessy ÁK**, Rényi-Vámos F, Kocsis Á, Agócs L, Mészáros L, Pukacsik D, Andi J, Laki A, Vörös F, Hartyánszky I, Panajotu A, Fazekas L, Szabolcs Z, Merkely B.

[Innovation in medicine: opportunities of 3D modeling and printing for perioperative care of cardio and thoracic surgical patients. Experiences in Hungary].

Orv Hetil. 2019 Dec;160(50):1967-1975

Gieszer B, Radeckzy P, **Ghimessy Á**, Farkas A, Csende K, Bogyó L, Fazekas L, Kovács N, Madurka I, Kocsis Á, Agócs L, Török K, Bartók T, Dancs T, Schönauer N, Tóth K, Szabó J, Eszes N, Bohács A, Czebe

K, Csiszér E, Mihály S, Kovács L, Müller V, Elek J, Rényi-Vámos F,
Lang G.

[The start of the Hungarian lung transplantation program and the first results].

Orv Hetil. 2018 Nov;159(46):1859-1868.

Farkas A, Kocsis Á, Andi J, Sinkovics I, Agócs L, Mészáros L, Török
K, Bogyó L, Radecky P, **Ghimessy Á**, Gieszer B, Lang G, Rényi-
Vámos F.

[Minimally invasive resection of nonpalpable pulmonary nodules after wire- and isotope-guided localization]. Orv Hetil. 2018 Aug;159(34):1399-1404.