

# Immunterápia a vesedaganatok kezelésében

GÉCZI LAJOS<sup>1</sup>, NAGYIVÁNYI KRISZTIÁN<sup>1</sup>, MARÁZ ANIKÓ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia „C” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest; <sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika, Szeged

## Levezézési cím:

Dr. Géczi Lajos PhD, Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia „C” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. Tel.: 36-1-224-8600, fax: 36-1224-8620, e-mail: gelajos@oncol.hu

## Közlésre érkezett:

2017. március 31.

## Elfogadva:

2017. április 23.

A szerzők a vesedaganatok jelenlegi kezelési eredményeinek rövid összefoglalása után az immunterápia új lehetőségeit mutatják be. A jelentősebb immunellenőrző pontok (CTLA-4, PD-1 és PD-L1/2) gátlói és azok kombinációi, a célzott kezelés és immunkezelés kombinációi, a legújabb ellenőrző pontokra ható készítmények és kombinációk, a vakcináció és a pegilált interleukin-2 kezelés kerülnek bemutatásra. Ismertetik a CheckMate-025, az AGS-003 és IMA901 vizsgálatok eredményeit és bemutatják a jelenleg folyamatban levő első vonalas fázis III-as vizsgálatokat a világossejtes veserák kezelésében. *Magy Onkol* 61:126–131, 2017

**Kulcsszavak:** vesesejtes daganat, PD-1/PD-L1 gátlók, atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab

*The authors briefly highlight the results of targeted therapy and present new solutions in kidney cancer immunotherapy. The important checkpoint inhibitors (anti-CTLA-4, -PD-1 and -PD-L1/2) and their combinations, together with the combinations of targeted drugs and immunotherapy are discussed. The newest checkpoint agents, vaccination and pegylated interleukin-2 are also presented. The most promising clinical trials (CheckMate-025, AGS-003, IMA 901) and the on-going first line phase III trials are shown in metastatic clear cell renal carcinoma.*

*Géczi L, Nagyiványi K, Maráz A. Immunotherapy of renal cell cancer. *Magy Onkol* 61:126–131, 2017*

**Keywords:** renal cell cancer, PD-1/PD-L1 inhibitors, atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab

## BEVEZETÉS

A vesedaganat (RCC) az összes rosszindulatú daganat 2-3%-át képezi. Az utóbbi időben a betegség incidenciája emelkedik. 2012-ben az EU-ban kb. 84 400 új RCC-esetet regisztráltak, és 34 700 vesedaganathoz köthető halálozás történt. A vesesejtes karcinómának leggyakrabban említett rizikófaktorai a magas vérnyomás, az aktív és a passzív dohányzás. A betegség gyakrabban jelenik meg túlsúlyos betegekben, végtáadiumú veseelégtelenségben, a vese cisztás betegségeiben, valamint sclerosis tuberosa esetén. Az első fokú rokonságban előfordult vesedaganat szintén fokozott kockázatot jelent. Számos egyéb faktor is szerepet játszik kialakulásában, mint például az acetaminofen és a nem-aszpirin, nem-szteroid fájdalomcsillapítók alkalmazása, felmerül egyes táplálkozási szokások vagy foglalkozás közbeni karcinogén hatások lehetősége is (1).

A vesedaganatok jelentős része tünetmentes marad egészen a betegség előrehaladott szakaszáig. Jelenleg az RCC-k több mint 50%-a mellékleletként (véletlenszerűen) kerül felismerésre más, nem specifikus tünetek és egyéb hasi betegségek miatt végzett különböző, nem invazív képalkotó vizsgálatok során. A korai felfedezés miatt a klasszikus triász megjelenése – deréktáji fájdalom, makroszkópos hematuria és tapintható hasi terime – ma már ritka (6–10%), előfordulása agresszív szövettani képpel és előrehaladott stádiumú betegséggel társul.

A lokálisan kiterjedt (inoperábilis), metasztatikus vagy kiújuló daganatok szisztémás kezelést igényelnek. A műtét utáni (adjuváns) vagy azt megelőző (neoadjuváns) kezeléssel kapcsolatos vizsgálatok még folynak, jelenleg egy indikációban sincs elfogadott készítmény.

A vesedaganatok onkológiai kezelésének alapja a részletes patológiai, szövettani diagnózis. A világos sejtes karcinóma (ccRCC), a papilláris RCC és a kromofób RCC adják a vesekéregtumorkok 85–90%-át. Ezen belül a leggyakoribb a ccRCC (80–85%). A közleményben részletesen ez utóbbi szövettani típussal foglalkozunk.

A vesedaganat kemo- és viszonylag sugárterápia-rezisztens. A szisztémás kezelés elsősorban a vaszkuláris endoteliális növekedés faktor (VEGF), illetve az mTOR (mammalian target of rapamycin) gátlásán alapul. Az elmúlt tíz évben kilenc célzott terápiás készítmény került befogadásra (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, everolimus, temsirolimus, bevacizumab, cabozantinib, lenvatinib-everolimus kombinációban) a ccRCC kezelésére. A bevacizumab, a cabozantinib és a lenvatinib Magyarországon ccRCC indikációban jelenleg nem támogatott készítmények. A leggyakrabban használt VEGF-gátlók (tirozinkináz-inhibitorok, TKI) mellett a teljes tumorválasz (ORR) kezeletlen betegcsoportban 25–30%, a betegségkontroll-arány (DCR) >50%, a progressziómentes túlélés (PFS) 8,5–11 hónap, a komplett remisszió (CR) ritka. Másod- és harmadvonalon alkalmazott TKI- és mTOR-gátló kezelések ritkán eredményeznek jelentősebb ORR-t, a betegség stabilizálásával elsősorban a beteg túlélését növelik

meg. A cabozantinib (Meteor vizsgálat – Cabometyx®) és lenvatinib (Kislyx®) plus everolimus vizsgálatok tovább javították a célzott everolimuskezelés korábbi eredményeit másodvonalonban (2–5).

Az immunterápia új lehetőség a daganatok gyógyszeres kezelésében. A világossejtes vesedaganat kezelésében a nagy áttörést a nivolumab (Opdivo) versus everolimus (Afinitor) fázis III-as nemzetközi multicentrikus, randomizált másodvonalas vizsgálat (CheckMate-025) eredményei hozták meg (6).

## ELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓ (CHECKPOINT INHIBITOR) KÉSZÍTMÉNYEK (1. táblázat)

### CTLA-4- (citotoxikus T-limfocita antigén-4) gátlók

#### Tremelimumab

A kezdeti fázis I-es vizsgálatok melanómás betegeken történtek (7). Vesedaganatban fázis I-es dóziskereső vizsgálatban sunitinibkezeléssel kombináltan vizsgálták. 28, korábban kezelést már kapott beteg tremelimumab (6 mg/ttkg, 10 mg/ttkg, vagy 15 mg/ttkg iv. 12 hetente) és sunitinib 50 mg vagy 37,5 mg (4 hét/2 hét szünet, *per os*) kombinációt kapott 3+3 eszkalációs séma szerint. Elsődleges végpont a toxicitás és biztonságosság volt. A dózislimitáló toxicitás – az akut veseelégtelenség – mindhárom eszkalációs csoportban (2/5, 3/6, 3/7 beteg) jelentős volt. A vizsgálat alapján nem javasoltak 6 mg/ttkg tremelimumab- és 37,5 mg sunitinibdózisnál nagyobb dózisz alkalmazást (8).

#### Ipilimumab

Fázis II-es vizsgálatban két vizsgálati csoportban 61, mRCC-ben szenvedő betegnél alkalmaztak ipilimumab-monoterápiát (9). A két csoport a dózisban (alacsonyabb/magasabb) tért el egymástól. A kezelést egy évig, illetve a tumor progressziójáig vagy jelentős toxicitás kialakulásáig alkalmazták. A terápiára reagálók aránya 12,5% volt a nagy és 5% az alacsony dózisz csoportban. A melanómavizsgálattal ellentétben komplett remissziót vagy hosszú ideig tartó

### 1. TÁBLÁZAT. Immunellenőrzőpont-gátló monoklonális ellenanyagok

CTLA-4-gátló		
Ipilimumab	Humán IgG1κ	Yervoy, Bristol-Myers Squibb
Tremelimumab	Humán IgG2	Astra Zeneca, Pfizer
PD-1-gátló		
Nivolumab	Humán IgG4	Opdivo, Bristol-Myers Squibb
Pembrolizumab	Humanizált IgG4	Keytruda, Merck
PD-L1-gátló		
Atezolizumab	Humanizált IgG1	Tecentriq, Roche
Durvalumab	Humán IgG1	Imfinzi, Astra Zeneca
Avelumab	Humán IgG1	Bavencio, Pfizer-Merck

**2. TÁBLÁZAT.** Folyamatban lévő, első vonalas fázis III-as vizsgálatok

Név	Betegek száma	Vizsgálati elrendezés	Elsődleges végpont	Állapot
CA209-214	1070	nivolumab+ipilimumab vs. sunitinib	PFS, OS, ORR	lezárult
IMmotion151	915	atezolizumab+bevacizumab vs. sunitinib	PFS, OS	lezárult
Javelin Renal 101	583	avelumab+axitinib vs. sunitinib	PFS	nyitva
KEYNOTE-426	840	pembrolizumab+axitinib vs. sunitinib	PFS, OS	nyitva
NCT02811861	735	lenvatinib+pembrolizumab lenvatinib+everolimus vs. sunitinib	PFS	tervezett
ADAPT	450	SOC±AGS-003	OS	nyitva

SOC (standard of care): standard kezelés, PFS: progressziómentes túlélés, OS: teljes túlélés, ORR: teljes tumorválasz

regressziót nem észleltek. A grade 3-as toxicitás 43% volt a nagy és 18% az alacsony dózisban részesülők csoportjában. A hatásosság azoknál, akiknél toxicitás jelentkezett, 30% volt, összehasonlítva azokkal, akiknél mellékhatást nem észleltek [0%,  $p < 0,001$ ].

### PD-1- (programozott sejthalál receptor-1) gátlók

#### *Nivolumab*

A nivolumab fázis II-es vizsgálatában korábban már kezelt, ccRCC-s betegekben 0,3, 2 és 10 mg/ttkg dózist alkalmaztak 3 hetente. Az ORR 20–22%, a teljes túlélés (OS) 18,2–25,5 hónap volt. A biztató eredmények után kezdték el a fázis III-as (CheckMate-025) vizsgálatot. A CheckMate-025 vizsgálatban a nivolumab (2 hetente 3 mg/ttkg, 60 perces intravénás infúzióban) és everolimus (10 mg/nap *per os*) hatásosságát hasonlították össze olyan világossejtes vesedaganatos betegek bevonásával, akik TKI-kezelés alatt vagy azt követően progrediáltak. Jobb OS-t észleltek a nivolumab ( $n=406$ ), mint az everolimus ( $n=397$ ) karon, 25 versus 19,6 hónap (HR 0,73,  $p=0,002$ ). Az OS a daganat PD-L1-expressziójától független volt. Az ORR 25% versus 5%, a CR 1% versus <1% volt. PFS tekintetében nem volt különbség [4,6 hónap a nivolumab-, 4,4 hónap az everolimuskaron]. Azon betegeknél, akik 6 hónapnál még nem progrediáltak, a PFS 15,6 versus 11,7 hónap volt a nivolumabcsoporthoz képest, ami azt mutatja, hogy a vizsgálatnak van egy olyan betegcsoportja, akik hosszú túlélővé válhatnak, és hosszabb követésnél várható a PFS-görbe szétválása. Ennek megfelelően a PFS nem lehet az OS eredményét előrejelző marker. A kezeléssel kapcsolatos grade 3-4 mellékhatás kevesebb volt a nivolumabcsoporthoz képest (19%), mint az everolimuskaron (37%). A kedvezőbb mellékhatásprofil és hatásosság eredményeként a betegek életminősége (FKSI-DRS és EQ-5D score) is jobb volt a nivolumabbal kezelt betegeknél. A vizsgálatok eredményei alapján a nivolumab második vonalban az új kezelési standard

világossejtes vesedaganat esetén (6). Megjegyezzük azonban, hogy a vizsgálatban a betegek 28%-a harmadik vonalban kapta a kezelést. Magyarországon egyedi méltányossági kérelem alapján második vonalban alkalmazható.

#### *Ipilimumab-nivolumab kombináció*

A 2016-os ESMO-kongresszuson publikálták a CheckMate-016 vizsgálat ipilimumab-nivolumab kombinációs kezeléseinek eredményeit. Terápiáiban, ill. korábban TKI- vagy citokinkezelést kapó betegek egyaránt a vizsgálatba vonhatóak voltak. A betegek kombinált indukciós kezelést kaptak 3 hetente, 4 alkalommal, majd ezt követően nivolumab 3 mg/ttkg kezelés következett 2 hetente. Háromféle indukciós terápiát alkalmaztak: ipilimumab 1 mg/ttkg és nivolumab 3 mg/ttkg, ipilimumab 3 mg/ttkg és nivolumab 1 mg/ttkg, ipilimumab 3 mg/ttkg és nivolumab 3 mg/ttkg. Ez utóbbi dózisu kezelést a mellékhatások miatt leállították. Minden karon 47 beteg vett részt a vizsgálatban. A nivolumab/ipilimumab kombináció 40%-os hatásosságot és 6,6 hónap PFS-t eredményezett az első csoportban, míg a 2. csoportban szintén 40%-os hatásosságot, de 9,1 hónap PFS-t észleltek. Az OS mindkét karon 32,6 hónap volt. A kezelés 20,4 és 19,4 hónapon keresztül hatásosnak bizonyult mindkét karon. A kezeléssel kapcsolatos grade 3-4 mellékhatás 38% és 62%-os arányban fordult elő az első és második karon. Lipáz-, transzamilázemelkedést és kolitist észleltek a leggyakrabban (10). A vizsgálat eredménye alapján fázis III-as vizsgálat indult (CheckMate-214), mely metasztatikus vesesejtes karcinómában (mRCC) a 3 hetente alkalmazott ipilimumab- (1 mg/ttkg) és a nivolumab (3 mg/ttkg) kezelést hasonlítja össze az első vonalú sunitinibkezeléssel (2. táblázat). A nivolumab/ipilimumab kombinációt 2 hetente alkalmazva a nivolumab (3 mg/ttkg) fenntartó kezelés követi. A betegbeválasztás lezárult, a vizsgálat kiértékelése folyamatban van.

### *Nivolumab és TKI kombinációja*

Preklinikai vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy a TKI-kezelés csökkenti a tumor indukálta immunszuppressziót. A VEGF-A jelentős immunmoduláló hatása révén segíti a mieloid eredetű szuppresszor sejtek (MDSC) fejlődését és szabályozó funkcióját. A VEGF módosítja a dendritikus sejtek érését is. A TKI-kezelés (bevacizumab, sunitinib, axitinib) csökkenti a regulátor T-sejtek (Treg), a dendritikus sejtek és az MDSC-k számát és hatékonyságát, növeli az effektor T-sejtek működését és interferon-gamma-termelését [11].

Fázis I-es vizsgálatban a nivolumab [2 mg/ttkg dózis, emeléssel 5 mg/ttkg-ig] és sunitinib [50 mg, 4 hét kezelés, 2 hét szünet *per os*] vagy pazopanib [800 mg 4 hét *per os*] kombinációkat hasonlították össze. Az ORR 52% volt a sunitinib- és 45% a pazopanibkaron. Ez utóbbit azonban a gyakori [82%] grade 3-4 toxicitás (elsősorban hepatikus) miatt leállították.

A nivolumab és cabozantinib kombinációját fázis I-es vizsgálatban ipilimumabbal (IPI) vagy IPI nélküli elrendezésben vizsgálták. Az ORR 33% volt. A további vizsgálatra javasolt cabozantinibdózis napi 40 mg, nivolumab 3 mg/ttkg, 3 heti alkalmazásban [12]. A fázis II-es vizsgálat folyamatban van.

### *Pembrolizumab*

A KEYNOTE-029 fázis I/II-es vizsgálat a pembrolizumab és ipilimumab vagy pegilált interferon-alfa-2b kombinációját vizsgálja melanóma vagy vesedaganat miatt kezelt betegekben. A GU ASCO 2017 konferencián Choueiri és munkatársai fázis I-es vizsgálatban 10, ccRCC miatt pembrolizumab [2 mg/ttkg/3 hét] és alacsony dózisú ipilimumab [1 mg/ttkg/3 hét, 4 alkalommal] kombinációjával kezelt beteg adatait ismertették. A betegek a kezelést a progresszióig, az elviselhetetlen toxicitásig vagy addig kapták, amíg a beteg és az orvos együttesen a leállítás mellett nem döntöttek. Az elsődleges végpont a toxicitás és a hatásosság volt. 17,4 hónapos (medián) betegkövetés alatt a betegek 70%-a számolt be mellékhatásról, leggyakrabban fáradékonyságról (30%). Az immunkezeléssel kapcsolatos grade 3/4 mellékhatás 50% volt, leggyakrabban lipázemelkedés (30%). A betegek 50%-a hagyta abba a kezelést, leggyakrabban lipázemelkedés miatt (50%). A kezeléssel összefüggésbe hozható haláleset nem fordult elő. Az ORR 20% volt. A szerzők a pembrolizumab és alacsony dózisú ipilimumab kombinációját a kezdeti eredmények bemutatása mellett kezelhető toxicitásának vélik [13].

A pembrolizumab és axitinib kombinációjának első eredményeit 2016-ban az ESMO kongresszusán ismertették [14]. A vizsgálatba 52, terápiában még nem részesült, ccRCC miatt kezelt beteget választottak be. Az ORR 67,3% [35 beteg] volt. Két CR-t és 33 részleges választ (PR) észleltek. Immunkezeléssel kapcsolatos grade 3/4 mellékhatás 4 volt (1 hasmenés, 1 kolitisz, 2 emelkedett GOT/GPT). A kedvező eredmények alapján indult az első vonalú pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib összehasonlító fázis III-as vizsgálat [2. táblázat].

A pembrolizumab és pazopanib fázis I/II-es vizsgálata során 65%-ban észleltek grade 3 hepatotoxicitást, az ORR 40% volt. A pembrolizumab plus lenvatinib (fázis Ib/II), pembrolizumab plus bevacizumab (fázis Ib/II), pembrolizumab plus ziv-aflibercept (fázis I) vizsgálatok még folyamatban vannak [12].

### **PD-L1- (programozott sejthalál receptor-1 ligandum) gátlók**

#### *Atezolizumab*

Fázis I-es vizsgálatban 63 ccRCC és 7 nem ccRCC miatt kezelt beteget vontak be, és emelkedő dózisban 3 hetente [10, 15, 20 mg/ttkg vagy 1200 mg] atezolizumabinfúziót alkalmaztak. A tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek immunhisztokémiai PD-L1-festődése alapján a betegeket négy (0/1/2/3) csoportba osztották. Elsődleges végpontok a toxicitás és biztonságosság voltak. A kezeléssel kapcsolatos grade 3 fokú mellékhatást 17 és 4%-ban észleltek. Az OS 28,9, a PFS 5,6 hónap, az ORR 15% volt a ccRCC-csoportban. Fuhrman grade 4 és szarkomatoid szövettan esetében 23%-os ORR-t közöltek. Az ORR, OS és PFS az immunfestődés mértékétől független volt [15].

Egy további fázis I/b vizsgálatban az atezolizumab [20 mg/ttkg] és bevacizumab [15 mg/ttkg] 3 heti alkalmazását vizsgálták. Az elért ORR 40% volt és 1 CR fordult elő a 12 vizsgált beteg között [16]. A vizsgálat alapján a kombináció további fázis II-es és III-as vizsgálatát javasolták.

Az IMmotion 150 fázis II-es, háromkarú vizsgálatban atezolizumab [1200 mg iv.] és bevacizumab [15 mg/ttkg iv.] 3 hetes kombinációt, atezolizumab-monoterápiát [1200 mg iv.] 3 hetente és sunitinibkezelést [50 mg, 4 hét kezelés, 2 hét szünet, *per os*] hasonlították össze korábban nem kezelt betegekben. Az eredményeket 2017-ben a GU ASCO-n McDermott és munkatársai ismertették. Az atezolizumab és bevacizumab kombinációja PD-L1-pozitív betegekben jelentős hatásosságot mutatott a sunitinibbel kezelt csoporttal szemben. A PFS és ORR csoportonként 14,7, 6,1, 8,4 hónap és 32, 25 és 29% voltak. Progressziót követően a monoterápiás karon a kezelést atezolizumab, bevacizumab kombinációval folytatták, a keresztesítés (crossover) utáni paraméterek kiértékelése folyamatban van [17]. A jelenleg folyó fázis III-as (IMmotion 151) randomizált vizsgálatban a sunitinib versus atezolizumab plus bevacizumab kombináció hatásosságát hasonlítják össze [2. táblázat].

#### *Avelumab*

Fázis I/b vizsgálatban az avelumab [10 mg/ttkg hetente] plus axitinib [2x5 mg/nap] kombináció biztonságos és hatásos terápiának bizonyult kezelést még nem kapott ccRCC-s betegek körében [18]. Jelenleg fázis III-as klinikai vizsgálatban a sunitinib versus avelumab plus axitinib első vonalú kezelés [2. táblázat] összehasonlító vizsgálat van folyamatban (JAVELIN Renal 101).

### Durvalumab

A durvalumab szolid tumorokban monoterápiában vagy tremelimumabbal való kombinációban fázis I stádiumban van [19].

### Egyéb ellenőrző pontokra ható készítmények

A LAG-3 (limfocitaaktivációs gén-3) receptor az aktivált T-, NK-, B-sejtek és a dendritikus sejtek felszínén található immunellenőrző pont. A CD8<sup>+</sup> T limfocitákon expresszálandó LAG-3 az MHC II molekulához kapcsolódva gátolja a T-sejtek proliferációját és funkcióját. A dendritikus sejtek MHC II molekuláihoz kapcsolódó LAG-3 ugyanakkor ez utóbbi sejtek aktivációját idézi elő, ami megnövekedett antigénprezentációhoz vezet a CD8<sup>+</sup> T-limfociták számára. Az IMP321 egy oldékony rekombináns LAG-3lg fúziós protein, mely fokozza a dendritikussejt-aktivációt. Fázis I-es vizsgálatban különféle dózisban tesztelték 21 vesedaganatos betegen, és objektív tumorválaszt észleltek nagyobb dózissal.

Az OX40, illetve a 4-1BB kostimulátor molekulákat célzó agonista monoklonális antitestek segítik a T-sejtek differenciációját és citolitikus funkcióját. Klinikai vizsgálatban a 4-1BB-agonista utomilumab pembrolizumabbal kombinálva különböző tumorokban ígéretes mellékhatásprofil és hatásoságot mutatott, 5 beteg közül kettőben klinikai választ észleltek.

Szolid tumorokban hatásosnak és biztonságosnak mutatkozott a tumorsejteken és a tumor környezetében lévő csontvelői eredetű sejtekben nagymértékben expresszálandó indolamin-2,3-dioxigenáz-1 (IDO1) enzim gátlása. Az IDO1 enzimaktivitása a triptofán mennyiségének csökkenéséhez vezet a daganat mikro környezetében, amely gátolja a T-sejtes választ. Az epacadostat egy IDO1-gátló szer, amelyet fázis I/II-es klinikai vizsgálatban pembrolizumabbal kombinálva vizsgáltak szolid tumorokban, köztük vesesejtes karcinómában. A kezdeti vizsgálatok eredményei alapján a kombináció jól tolerálható volt. 13 RCC-s beteg közül háromnál részleges választ, öt esetében stabil betegséget figyeltek meg [18].

### TUMORVAKCINÁCIÓ VESESEJTÉS KARCINÓMÁBAN

Jelenleg nincs olyan klinikai vizsgálat, amely igazolta volna a vakcináció hatását RCC-ben, de számos klinikai vizsgálat folyamatban van. A Reniale fázis III-as klinikai vizsgálatban nefrektómia utáni adjuváns kezelésként autológ vesesejtes lizátumból készített vakcinát alkalmaztak. A cél az volt, hogy jelentősen csökkentsék a recidíva arányát. Statisztikailag jelentős PFS-t észleltek pT3 (5 éves PFS: 71,2% vs. 65,4%, p=0,02, 10 éves PFS: 53,6% vs. 36,2%, p=0,022) és Fuhrman grade III tumorok esetén (5 éves PFS: 71,9% vs. 60,3%, p=0,008) a placebohoz viszonyítva. Nem észleltek jelentős különbséget pT2 vagy grade 2 tumoroknál [20].

A Trovax vizsgálatban glikolizált 5T4 antigént alkalmaztak. Ez a tumorasszociált antigén (TAA) többek között vesesejtes karcinómában is jelen van. A TRIST fázis III-as adjuváns vizsgálatban az MVA-5T4 interferon, interleukin és sunitinib kombinációban alkalmazva nem hozott jelentős túlélés-növe-

kedést. Szelektált, klinikailag jó prognózisú betegcsoportban az MVA-5T4/IL-2 szignifikánsan jobb túlélést eredményezett, mint a placebo/interleukin kezelés [21].

A Vitespen klinikai vizsgálatban tumorból származó hőkezelt fehérjekomplexet alkalmaztak. A kezdeti vizsgálatok jelentős specifikus CD8<sup>+</sup> T-sejtes immunválaszt és az NK-sejtek számának emelkedését észlelték. A fázis III-as vizsgálat nem hozott eredményt [22].

A TG4010 módosított vírusvakcina tumorasszociált antigént (MUC1) expresszál. Jó prognózisú vesesejtes karcinómában a MUC1 emelkedése volt megfigyelhető. Jelentős objektív klinikai választ azonban fázis II-es vizsgálatban nem észleltek [23, 24].

Az AGS-003-at sunitinibbel kombinálva fázis II-es vizsgálatban közepes és rossz prognózisú betegeknél vizsgálták. Az AGS-003 egy autológ dendritikussejt-alapú immunterápia. Autológ tumor- és szintetikus CD40L RNS-sel *ex vivo* saját monocita eredetű dendritikus sejteket transzfektáltak, majd az így kezelt dendritikus sejteket szubkután visszajuttatták a betegekbe. A vizsgálat elsődleges végpontja a CR volt. Autológ monociták nyerésére 25 betegnél leukoferezist alkalmaztak, és a vizsgálatban 22 beteget kezeltek. A betegek 52%-a közepes, 48%-a rossz prognózisú (Heng-kritériumok) csoportba tartozott. Az első 6 hétben – a dendritikus sejtek előállításáig – a betegek csak sunitinibkezelést kaptak. A kezelt betegek közül 13-nál észleltek tumorválaszt, 9-nél PR-t (36%) és 4 stabil betegséget (SD). CR nem fordult elő. Az átlagos PFS 11,2, közepes és rossz prognózis esetén 19,4 és 5,8, az átlagos OS 30,2, közepes és rossz prognózis esetén 61,9 és 9,1 hónap volt. A közlemény megírásáig 7 beteg 4,5 évig, míg 5 beteg több mint 5 évig élt, ebből 2 beteg progressziómentes volt több mint 5 évig. Az AGS-003 jól tolerálható volt, mindössze közepes fokú, a beadás helyén megjelenő bőrreakciót említettek. A leggyakoribb mellékhatás az alkalmazott sunitinibkezeléssel volt kapcsolatos. Az immunvizsgálatok során a citotoxikus és memória-T-sejtek mennyiségének emelkedését figyelték meg 5 injekciót követően, ami viszont jól korrelált a túléléssel [25]. A vizsgálat eredményei alapján fázis III-as klinikai vizsgálatot kezdtek (ADAPT), melyben AGS-003 és sunitinib vs. sunitinib kezelést hasonlítják össze rossz és közepes prognózisú mcrRCC esetén [2. táblázat].

Az IMA901 vizsgálatban 1 HLA II-höz és 9 HLA I-hez (HLA-A-02) kapcsolódó tumorasszociált antigént kombináltak granulocita-makrofág kolóniasztimuláló faktorról (GM-CSF), amit alacsony dózissal ciklofoszfamid adását követően szubkután alkalmaztak. Egy fázis I-es vizsgálatba bevont 30 beteg esetében alkalmazása biztonságos volt, 27 értékelhető betegből 20 (74%) esetben kedvező T-sejtes immunválaszt észleltek legalább egy TAA-kezelés esetén. A fázis II-es vizsgálatban 68 refrakter vagy relapszusba került betegen IMA901 és GM-CSF kombinációját alkalmazták ciklofoszfamid adásával vagy anélkül. Kedvező T-sejtes választ észleltek 39 (64%) betegnél, 16 (26%) esetben több mint egy TAA ellen. A ciklofoszfamiddal kezelt betegeknél a regulátor T-sejtek



számának szignifikáns csökkenését észlelték. Jelentős összefüggés volt az OS és az észlelt immunválasz között több TAA esetén. A fázis III-as első vonalas vizsgálatban a sunitinibet (n=135) és az IMA901, GM-CSF és ciklofoszfamid kombinációját (n=204) hasonlították össze. Az elsődleges végpont az OS volt, de a vizsgálat negatív eredménnyel zárult [26]. A vizsgálat során észlelt kedvező immunválasz alapján a vizsgálatot szelektált betegcsoporton kívánják tovább folytatni.

### NEMSPECIFIKUS IMMUNTERÁPIA

A magas dóziszú, intravénás bólus interleukin-2 (IL-2) az FDA által elfogadott kezelés vesesejtes karcinóma esetén. Európában ez a terápiás lehetőség nem honosodott meg. Az IL-2 stimulálja a CD8<sup>+</sup> és a CD4<sup>+</sup> T-limfociták, az NK- és a B-sejtek funkcióját és növekedését, továbbá gátolja a Treg-sejtek szuppresszív hatását. A nagy dóziszú IL-2-t erre felkészült centrumokban és szelektált beteganyagban alkalmazzák és a betegek bizonyos csoportjában hosszú távon túlélést eredményez. Az ORR 25%, a hosszú távú CR 5–8%. Az IL-2 új formájával reménykeltő vizsgálatok kezdődtek (NKTR-214).

### IRODALOM

- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27(suppl 5):v58–v68, 2016
- Greif B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. *Br J Cancer* 115:505–516, 2016
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1814–1823, 2015
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:917–927, 2016
- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 16:1473–1482, 2015
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803–1813, 2015
- Millward M, Underhill C, Lobb S, et al. Phase I study of tremelimumab (CP-675 206) plus PF-3512676 (CPG 7909) in patients with melanoma or advanced solid tumours. *Br J Cancer* 108:1998–2004, 2013
- Rini BI, Stein M, Shannon P, et al. Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 117:758–767, 2011
- Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 30:825–830, 2007
- Hammers H, Plimack ER, Infante JR, et al. Updated results from a phase I study of nivolumab (Nivo) in combination with ipilimumab (Ipi) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): the CheckMate 016 study. *Ann Oncol* 27(suppl\_6):1062P, 2016
- Terme M, Colussi O, Marcheteau E, et al. Modulation of immunity by antiangiogenic molecules in cancer. *Clin Dev Immunol* 2012:492920, 2012
- Ghatalia P, Zibelman M, Geynisman DM, et al. checkpoint inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 18:7, 2017
- Choueiri TK, Hodi FS, Thompson JA, et al. Pembrolizumab (pembrol) plus low-dose ipilimumab (ipi) for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 1 KEYNOTE-029 study. *J Clin Oncol* 35(suppl 6S):abstr 510, 2017
- Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): preliminary safety and efficacy result. *Ann Oncol* 27(suppl\_6):773PD, 2016
- McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-

Az IL-2-t 6 polietilén-glikol (PEG) lánchoz kapcsolták [27]. A pegilációs technológiát széles körben használják az orvostudományban; célja a hatóanyag biológiai felezési idejének növelése és a proteolitikus enzimektől való védelem. Az új PEG IL-2 vizsgálatok pozitív esetben a daganatellenes küzdelem palettáját tovább bővíthetik ccRCC esetén is.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A világossejtes vesedaganatok kezelésében az utóbbi 10–15 évben jelentős eredmények születtek. A kezdeti interferon-, interleukin- (citokin), majd TKI-korszak után egy újabb terápiás lehetőség, az immunterápia reménykeltő kezdeti eredményeit láthatjuk. Az immunterápia területén nagyszámú vizsgálatok elsősorban az immunellenőrző pontokra ható készítményekkel történtek. Az egyéb immunmanipulációk még átütő eredményeket nem hoztak, de a korai vizsgálatok során észlelt kedvező immunválasz a kutatókat további vizsgálatok elvégzésére ösztönzi. Az új immunterápiás készítmények alkalmazása centrumokban javasolt, ahol a betegek, illetve a mellékhatások kezelése megfelelő tapasztalat és ismeret alapján történhet.

term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study. *J Clin Oncol* 10:833–842, 2016

- Sznol M, McDermott DF, Fields Jones S, et al. Phase Ib evaluation of MP-DL3280A (anti-PDL1) in combination with bevacizumab (bev) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 33(suppl 7):abstr 410, 2015
- McDermott DF, Atkins MB, Motzer RJ, et al. A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts). *J Clin Oncol* 35(suppl 6S):abstr 431, 2017
- Ghatalia P, Zibelman M, Geynisman DM, et al. Checkpoint inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 18:7, 2017
- Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* 54:58–67, 2017
- Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 363:594–599, 2004
- Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, et al. Vaccination of metastatic cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin Cancer Res* 16:5539–5547, 2010
- Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 372:145–154, 2008
- Harrop R, Treasure P, de Belin J, et al. Analysis of pre-treatment markers predictive of treatment benefit for the therapeutic cancer vaccine MVA-5T4 (TroVax). *Cancer Immunol Immunother* 61:2283–2294, 2012
- Combe P, de Guillebon E, Thibault C, et al. Trial watch: Therapeutic vaccines in metastatic renal cell carcinoma. *Oncoimmunology* 4:e1001236, 2015
- Amin A, Dudek AZ, Logan TF, et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 2 study results. *J Immunother Cancer* 3:14, 2015
- Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, et al. IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1599–1611, 2016
- Charych DH, Hoch U, Langowski JL, et al. NKTR-214, an Engineered cytokine with biased IL2 receptor binding, increased tumor exposure, and marked efficacy in mouse tumor models. *Clin Cancer Res* 22:680–690, 2016