

Immunkombinációs lehetőségek a metasztatikus világossejtes vesedaganat első vonalas kezelésében

KÜRONYA ZSÓFIA¹, BIRÓ KRISZTINA¹, GÉCZI LAJOS¹, MARÁZ ANIKÓ²

¹Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest, ²Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Küronya Zsófia, Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., e-mail: kuronya.zsofia@oncol.hu, tel.: +36-1-224-8600/3601

Közlésre érkezett:

2023. február 1.

Elfogadva:

2023. február 26.

Az áttétes vesedaganat első vonalas kezelése három nagy szakaszra osztható. A citokinérát 2006-ban a célzott terápiák váltották fel a tirozinkináz-inhibitorok bevezetésével. Egészen 2018-ig a standard terápiát első vonalban a szunitinib és pazopanib alkalmazása jelentette. Az elmúlt évtizedben számtalan próbálkozás történt a már törzskönyvezett, illetve fejlesztés alatt álló készítmények kombinációjával, ezek a vizsgálatok azonban nem hoztak eredményt, leginkább az elviselhetetlen toxicitás miatt. A metasztatikus vesedaganat kezelésének újabb állomásához érkeztünk 2018-ban. Ebben az évben törzskönyvezték az ipilimumab és nivolumab immunterápiás kombinációs kezelést. Az azóta eltelt időszakban az immunterápia és a célzott kezelések együttes alkalmazása vezetett sikerre. Összefoglalónk elsődleges célja az Európában már törzskönyvezett, továbbá a legújabb fázis III-as kombinációs kezelések klinikai vizsgálatainak bemutatása alkalmazásuk időrendjében. További célja a vizsgálatok eredményeinek ismeretében rövid gyakorlati útmutatás arra vonatkozóan, hogy miként dönthetünk az első vonalas terápiáról. *Magy Onkol* 67:53-58, 2023

Kulcsszavak: vesedaganat, első vonal, kombinációs kezelések, immunterápia, világossejtes veserák

First-line treatment of metastatic renal cancer can be divided into three main phases. The cytokine era was replaced by targeted therapies in 2006 with the introduction of tyrosine kinase inhibitors. Until 2018, the standard first-line therapy was the use of sunitinib or pazopanib. Over the past decade, numerous attempts have been made to combine these drugs, which are already approved or in development, but these attempts have not been successful, primarily because of intolerable toxicity. In 2018, we reached a new stage in the treatment of metastatic renal tumors. This year, the combination immunotherapy of ipilimumab and nivolumab was approved. Since then, the combination of immunotherapy and targeted therapies has led to success. The main objective of our summary is to present in chronological order the clinical trials of combination therapies already approved in Europe, as well as the most recent phase III clinical trials. It is also intended to provide a brief practical guide on how to decide on first-line therapy based on the results of these trials.

*Küronya Z, Bíró K, Géczy L, Maráz A. Immune combination possibilities in the first-line treatment of metastatic renal cell cancer. *Magy Onkol* 67:53-58, 2023*

Keywords: kidney tumor, first line, combination treatments, immunotherapy, clear cell renal cell cancer

BEVEZETÉS

A vesedaganat a tíz leggyakoribb daganatos megbetegedés egyike mindkét nemben. Incidenciája világszerte, így hazánkban is évről évre növekszik. Magyarországon évente kb. 2800 új esetet regisztrálnak és 830-an veszítik el életüket ebben a betegségben (1). Annak ellenére, hogy a betegek 25–30%-ánál már a diagnózis felállításakor ismert a távoli áttét, a betegek többsége tünetmentes. Az I. stádiumú nefrektomizált betegek esetében a későbbiekben 25–30%-ban alakulhat ki metasztázis. Az áttétes vesedaganat 5 éves túlélési aránya 12%-ra tehető (2).

Az áttétes vesedaganat kezelését a betegség kiterjedése, illetve a prognosztikai besorolás határozza meg. Ez utóbbihoz ma elsődlegesen az IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) beosztását használjuk, amely hat különböző kedvezőtlen faktort vesz figyelembe (kevesebb mint egy év telt el a diagnózistól a kezelésig, Karnofsky Performance Score – KPS <80%, a hemoglobinszint a normálérték alsó határa alatt, a korrigált kalciumszint 10 mg/dl-nél magasabb, a trombocitaszám a normálérték felső határánál magasabb, és az abszolút neutrofilszám a normálérték felső határánál magasabb), mely alapján a betegséget jó (nincsen kedvezőtlen faktor), közepes (1 vagy 2 faktor) és rossz (3–6 faktor) prognosztikai csoportba soroljuk (3).

A terápiás terv felállításakor az IMDC-beosztás alapján jó prognózisú és kis kiterjedésű áttétes vagy lokálisan előrehaladott betegség esetén lehetőség szerint a lokális megoldást kell választani. Nagyobb kiterjedésű, rosszabb prognózisú daganat esetén szisztémás kezelést kell indítani (4).

Nagy előrelépést jelentett a metasztatikus világossejtes vesedaganat (RCC) első vonalú kezelésében a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptort (VEGFR) gátló

kis molekulású tirozinkináz-inhibitorok (TKI) (szunitinib, pazopanib) bevezetése (5, 6). 2015-ben a nivolumab, mely immunellenőrzőpont-gátló (immune checkpoint inhibitor, ICI), programozott sejthalál-receptor-1 (PD-1) ellen ható monoklonális antitest, másodvonalon a standard terápia részévé vált (7). 2018-tól a CheckMate 214-es vizsgálat eredményei alapján, a nivolumab első vonalban a szintén ICI, citotoxikus T-limfocita-antigén-4 (CTLA-4) inhibitor ipilimumabdal kombinálva már első vonalban is alkalmazható (8).

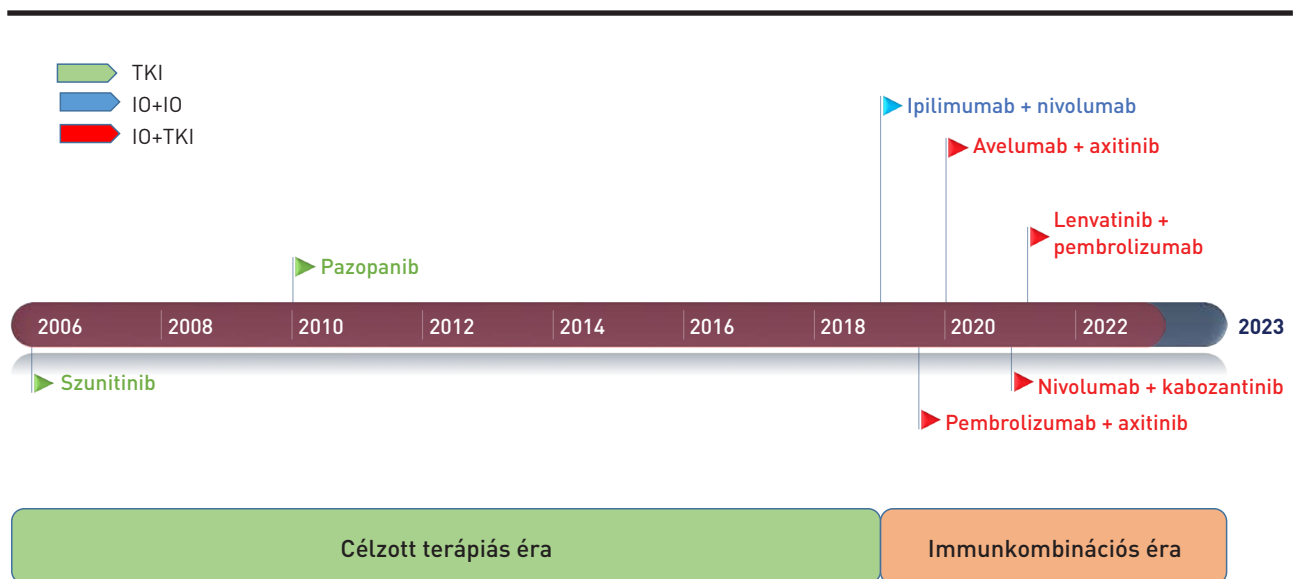
2019-ben az FDA (Food and Drug Administration) engedélyezte a pembrolizumab-axitinib, valamint az avelumab-axitinib kombináció alkalmazását (9, 10). A pembrolizumab a nivolumabhoz hasonlóan PD-1-gátló, az avelumab PD-L1-gátló, míg az axitinib új generációs VEGFR-inhibitor. 2021-ben az FDA újabb kombinációs terápia alkalmazását hagyta jóvá első vonalban, a nivolumab + kabozantinib után a lenvatinib + pembrolizumabot is engedélyezték (11, 12); mind a kabozantinib, mind a lenvatinib a másodvonalas terápia standard lehetőségei. A felsorolt kombinációs kezeléseket az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (European Medicines Agency, EMA) is jóváhagyta. Az EMA által jóváhagyott, Európában releváns készítmények idővonalát az 1. ábra mutatja be.

A nemzetközi ajánlások (NCCN, EAU, ESMO) alapján az immunterápiás kombináció csak közepes és rossz prognózisú betegség esetén, a célzott és ICI-kombinációs terápia prognosztikai besorolástól függetlenül is alkalmazhatók (4, 13, 14).

TÖRZSKÖNYVEZŐ KLINIKAI VIZSGÁLATOK

CheckMate 214: ipilimumab + nivolumab

A CheckMate 214 multicentrikus, nyílt karú, fázis III-as randomizált vizsgálatban olyan, előrehaladott vagy áttétes világossejtes vesesejtes karcinómában (RCC) szenvedő betegek



1. ÁBRA. Metasztatikus világossejtes vesedaganatban az EMA által törzskönyvezett releváns készítmények (TKI: tirozinkináz-gátló, IO: immunterápia)

vettek részt, akik korábban még nem részesültek kezelésben (8). Kizárási tényezőnek minősült a 70% alatti Karnofsky-féle teljesítménystátusz, agyi áttét, aktív autoimmun vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegség. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a standard szunitinib- és az ipilimumab + nivolumab kombinációs karra. A kombinált karon az indukciós fázisban 1 mg/ttkg ipilimumab és 3 mg/ttkg nivolumab került beadásra minden 3. héten, összesen 4 alkalommal, majd ezt követően 2 hetente fenntartó, 3 mg/ttkg nivolumabkezelést alkalmaztak. A standard karon a szunitinib dózisa *per os* napi 50 mg volt 4 hétig, utána 2 hetes szünettel, 6 hetes ciklusokban.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (overall survival, OS), progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS), és az objektív válaszadási arány (objective response rate, ORR) volt, IMDC szerinti közepes és rossz prognózis esetén. A másodlagos végpontok ugyanezek voltak a teljes betegpopuláció tekintetében, valamint a biztonságosság.

A kezelés indításakor stratifikációs szempont volt az IMDC szerinti prognosztikai besorolás és a földrajzi régió. A betegek a vizsgálatban a tumor programozott sejthalál ligandum-1 (PD-L1) státuszától függetlenül vehettek részt.

Az első kontroll képalkotó vizsgálat a randomizációtól számított 12. héten történt, majd az első évben 6 hetente, azt követően pedig 12 hetente végezték el, progresszióig vagy a kezelés befejezéséig, attól függően, hogy melyik következett be előbb.

A vizsgálatban összesen 1096 beteg vett részt, akik közül 425 közepes/rossz prognózisú RCC-ben szenvedő beteg kombinációs kezelésben, 422 beteg pedig szunitinibkezelésben részesült. A kiindulási betegkarakterisztika a két karon szinte azonos volt. Közepes és rossz prognózis esetén a kombinációs kezelés szignifikáns előnyt mutatott a teljes túlélés szempontjából (HR: 0,63; 95%-os CI: 0,44–0,89; $p < 0,001$). Egyéves túlélés tekintetében 80% (95%-os CI: 76–84) vs. 72% (95%-os CI: 67–76), 18 hónapos követésnél 75% (95%-os CI: 70–78) vs. 60% (95%-os CI: 55–65) volt. Jelenleg már rendelkezésre állnak a 68 hónapos követési adatok is, melyek alapján az OS tovább javult, 5 éves túlélésnél 43% vs. 31% (HR: 0,68, 95%-os CI: 0,58–0,81) arányban (15). Az ORR 42% volt a kombinált és 27% a szunitinibkaron, komplett remisszió 9% vs. 1%, ez utóbbi a 68 hónapos követésnél 11% vs. 2%-ra változott. Azoknál a betegeknél, akiknél komplett remisszió alakult ki, 59 betegből 51-nél a válasz tartósnak bizonyult, 27 betegnél a terápiát fel lehetett függeszteni, és a hosszú távú követés alapján a későbbiekben sem kellett további kezelést indítani (16).

A kezelés medián időtartama 7,9 hónap volt az ipilimumab + nivolumab kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél, míg 7,8 hónap a szunitinibkaron, 3 éves követési adatok alapján pedig 21,2 vs. 20,6 hónap. A teljes indukciós kezelést a betegek 79%-a kapta meg. Nivolumab esetén 58%-ban, ipilimumabnál 27%-ban, szunitinib esetén 59%-ban történt dózishalasztás.

Az ipilimumab + nivolumab kombinált nivolumabot progressziót követően a betegek 29%-ánál folytatták.

A kombinált karon 93%-ban, a szunitinibkezelés során 97%-ban jelentkezett kezeléssel összefüggő bármilyen szintű mellékhatás. A grade 3 vagy 4 mellékhatások aránya 46% vs. 63% volt. Új típusú mellékhatást egyik kezelésnél sem jelentettek.

A vizsgálat eredményei alapján az FDA 2018 áprilisában, az EMA 2019 januárjában törzskönyvezte a kombinációs kezelést első vonalban, közepes és rossz prognózis esetén.

KEYNOTE-426: pembrolizumab + axitinib

A KEYNOTE-426-os randomizált, multicentrikus, fázis III-as nyílt vizsgálatban olyan világossejtes komponenssel rendelkező, metasztatikus RCC-ben szenvedő betegek vehettek részt, akik korábban még nem kaptak kezelést. A betegeket a vizsgálatba PD-L1-tumorexpressziós státuszától és az IMDC szerinti kockázati kategória meghatározásától függetlenül vonták be (9).

A betegeket 1:1 arányban randomizálták, a kombinációs karon 3 hetente intravénásan 200 mg pembrolizumabot és naponta kétszer 5 mg szájon át adott axitinibet, míg a kontrollkaron hagyományos séma szerint szunitinibet alkalmaztak. A vizsgálatban nem vehettek részt autoimmun betegségben szenvedők vagy olyan betegek, akiknél immunszuppressziós kezelést alkalmaztak. A kezelést mindkét karon progresszióig vagy elviselhetetlen toxicitásig folytatták, a pembrolizumabkezelést legfeljebb 24 hónapig lehetett alkalmazni. Klinikai előny esetén a pembrolizumab és axitinib kezelés progresszió esetén is folytatódhatott.

Az első kontroll képalkotó vizsgálatra a randomizációtól számítva a 12. héten került sor, majd ezt követően 6 hetente az 54. hétig, utána pedig 3 havonta. A vizsgálatban összesen 861 beteg vett részt. Az elsődleges végpont az OS és PFS volt, másodlagos végpontok az ORR és a terápiás válasz időtartama. A kombinált kar 12,8 hónap medián követésnél szignifikáns előnyt mutatott az OS, PFS és az ORR tekintetében is, függetlenül a PD-L1-expresszió mértékétől. 27 hónapos követésnél a PFS-előny továbbra is megmaradt, de az OS-előny a jó prognózisú csoportban már nem volt kimutatható. A két karon hasonló arányban jelentkeztek kezeléssel összefüggő grade 3-4 adverz események, a leggyakoribb ≥ 3 fokozatú mellékhatás a hasmenés (10 vs. 5%) és a hipertónia (22 vs. 20%) volt. A vizsgálat eredményei alapján 2019 áprilisában az FDA, 2019 augusztusában az EMA is engedélyezte a kombinációs kezelést, prognosztikai besorolástól függetlenül.

JAVELIN Renal 101: avelumab + axitinib

Ebben a III. fázisú vizsgálatban korábban nem kezelt, előrehaladott vesesejtes karcinómában szenvedő betegek vettek részt, az avelumab és axitinib kombinációt hasonlították össze a standard szunitinibbel (10).

Véletlenszerűen, 1:1 arányban randomizálták a betegeket avelumab (iv. 10 mg/ttkg) kéthetente plusz axitinib (2×5 mg *per os*) kombinációt tartalmazó vizsgálati karra, vagy szunitinib (napi 1×50 mg *per os*, 4/2 protokollal) kontrollkarra. A két független elsődleges végpont a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés volt PD-L1-pozitív betegeknél (a pozitív, tumort infiltráló immunsejtek %-os aránya több mint 1%), melyet Ventana-teszt (SP263) segítségével határoztak meg.

A kulcsfontosságú másodlagos végpont a progressziómentes túlélés volt a teljes populációban; egyéb végpontok közé tartozott az objektív tumorválasz és a biztonságosság.

Összesen 886 beteg beválogatása történt, 442 részesült avelumab-axitinib kombinációban, míg 444 beteg került a szunitinibkarra. Az 560, PD-L1-pozitív daganatban szenvedő beteg (63,2%) között a progressziómentes túlélés medián értéke 13,8 hónap volt avelumab plusz axitinib mellett, szemben a szunitinibkezeléssel észlelt 7,2 hónappal (a betegség progressziójának vagy halálának kockázati aránya 0,61; 95% CI 0,47–0,79, $p < 0,001$); a teljes populációban a progressziómentes túlélés mediánja 13,8 hónap volt, szemben a 8,4 hónappal (HR 0,69; 95% CI 0,56–0,84; $p < 0,001$). A PD-L1-pozitív daganatos betegek körében az objektív válaszarány 55,2% volt avelumab plusz axitinib és 25,5% szunitinib esetén; a teljes túlélés 11,6 hónapos, illetve 10,7 hónapos medián követése során a két csoportban 37 beteg, illetve 44 beteg hunyt el. A kezelés során nemkívánatos események az avelumab-axitinib csoportban a betegek 99,5%-ánál, a szunitinibcsoportban pedig a betegek 99,3%-ánál fordultak elő; ezek az események a betegek 71,2%-ánál és 71,5%-ánál 3-as vagy magasabb fokozatúak voltak.

A vizsgálat eredményei alapján a kombinációs kezelést 2019-ben az FDA, majd 2020-ban az EMA is engedélyezte prognosztikai besorolástól és PD-L1-expressziótól függetlenül.

CheckMate 9ER: nivolumab + kabozantinib

A fázis III-as, nyílt, randomizált vizsgálatba korábban kezelésben nem részesülő, előrehaladott RCC-ben szenvedő betegeket vontak be, PD-L1-státuszról és IMDC kockázati besorolástól függetlenül. A 40 mg *per os* kabozantinibbel kombinált 240 mg nivolumab biztonságosságát és hatékonyságát hasonlították össze a standard szunitinibbel (11). Kizárási tényező volt az aktív autoimmun vagy egyéb, szisztémás immunsuppressziót igénylő betegség, a kezeletlen hipertónia, tünetekkel járó agyi áttét. Stratifikációs tényezőként szerepelt az IMDC prognosztikai pontszám, a tumor PD-L1-expressziója ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy meghatározatlan) és a régió. A vizsgálatban összesen 651 beteg vett részt, a kombinált karon napi egyszeri *per os* 40 mg kabozantinibet és 240 mg nivolumabot ($n=323$) kaptak intravénásan minden 2. héten, a szunitinibet hagyományos séma szerint alkalmazták a kontrollkaron ($n=328$).

A kezelést progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták, a nivolumab maximum 24 hónapig

történő alkalmazásával. Ebben a vizsgálatban is lehetőség volt arra, hogy kedvező klinikai hatás esetén progresszió ellenére is folytassák a terápiát.

Randomizációt követően az első kontroll képalkotóra a 12. héten került sor, ezt követően a 60. hétig 6 hetente, majd 12 hetente történtek a vizsgálatok, progresszióig. Az elsődleges végpont a PFS volt, másodlagos végpontok az OS és az ORR. A két csoport között a kiindulási betegjellemzők egyensúlyban voltak. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 28–90), a betegek többsége férfi (73,9%) volt. A kezelés medián időtartama a kombinált karon 14,26 hónap volt (0,2–27,3 hónap), a szunitinibkaron 9,23 hónap (0,8–27,6 hónap).

A vizsgálat mind az elsődleges, mind a másodlagos végpontokat teljesítette, szignifikáns előnyt igazolt. A grade 3 vagy 4 mellékhatások aránya a kombinált karon 65%, a szunitinibkaron 54% volt. Új típusú mellékhatást egyik karon sem észleltek. A vizsgálat eredményei alapján 2021-ben mind az FDA, mind az EMA engedélyezte a kombinációs kezelést, prognosztikai besorolástól függetlenül.

CLEAR (307): lenvatinib + pembrolizumab

A korábbi kétkarú vizsgálatokhoz képest a CLEAR-ben a szunitinibet a lenvatinib és pembrolizumab, illetve a lenvatinib plusz everolimusz kombinációjával hasonlították össze (12). A multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatban 1069, előrehaladott, világossejtes komponensű RCC-ben szenvedő olyan beteg vett részt, akik korábban terápiában még nem részesültek. A betegeket a tumor PD-L1-expressziós státuszától függetlenül vonták be a vizsgálatba. Kizárási kritérium volt az aktív autoimmun vagy immun-suppressziót igénylő betegség, a 70% alatti Karnofsky-féle teljesítményszűrés, valamint a kontrollálatlan hipertónia. A randomizálás során stratifikációs tényező volt a földrajzi régió (Észak-Amerika és Nyugat-Európa kontra „a világ többi része”), valamint a Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognosztikai csoportjai (kedvező, közepes és kedvezőtlen kockázatú). A betegeket három karra randomizálták. Az egyik karon a betegek naponta egyszer 20 mg *per os* lenvatinib és 3 hetente 200 mg intravénásan alkalmazott pembrolizumab ($n=355$), a második karon naponta egyszer 18 mg lenvatinib és 5 mg *per os* everolimusz kombinációs kezelésben ($n=357$) részesültek, a harmadik karon napi 50 mg szunitinibterápiát kaptak a szokásos séma szerint ($n=357$). A két kar közül a lenvatinib + pembrolizumab kar teljesítette a végpontokat, a továbbiakban csak ennek a karnak az eredményeit részletezzük. A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták. Ebben a vizsgálatban is lehetőség volt a progresszió után is folytatni a kezelést, ha a kezelőorvos úgy ítélte meg, hogy a beteg állapota klinikailag stabil és a kezelés folytatása klinikai előnyökkel jár. A pembrolizumabkezelést legfeljebb 24 hónapig folytatták, a lenvatinibkezelés azonban 24 hónapon túl is folytatható volt. Kontroll képalkotó vizsgálatokra 8 hetente került sor. A kiindulási betegkarakterisztika egyensúlyban

1. TÁBLÁZAT. Metasztatikus világosejtes vesedaganatban szenvedő betegek első vonalas kombinációs kezelésekkal végzett, publikált vizsgálati eredményei

Vizsgálatok	CheckMate 214 (8) ipi+nivo vs. sun N: 425 vs. 422	KEYNOTE-426 (9) axi+pembro vs. sun N: 432 vs. 429	JAVELIN Renal 101 (10) axi+avelumab vs. sun N: 442 vs. 444	CheckMate 9ER (11) cabo+nivo vs. sun N: 323 vs. 328	Clear (307) (12) len+pembro vs. sun N: 323 vs. 328
Medián OS (hónap)	47 vs. 26,6	45,7 vs. 40,1	NR	37,7 vs. 34,3	NR
HR (CI)	0,68 [0,58–0,81]	0,73 [0,60–0,88]		0,70 [0,55–0,90]	
Medián PFS (hónap)	11,6 vs. 8,3	15,7 vs. 11,1	13,8 vs. 8,4	16,6 vs. 8,3	23,9 vs. 9,2
HR (CI)	0,73 [0,61–0,87]	0,68 [0,58–0,80]	0,69 [0,56–0,84]	0,56 [0,46–0,68]	0,39 [0,32–0,49]
ORR [%]	42 vs. 27	60 vs. 40	51 vs. 25	56 vs. 29	71 vs. 36
CR [%]	11 vs. 2	10 vs. 4	3 vs. 1	12 vs. 5	16 vs. 4
Grade 3-4 AE [%]	46 vs. 63	75 vs. 70	71 vs. 71	65 vs. 54	88 vs. 72

ipi: ipilimumab, nivo: nivolumab, sun: szunitinib, axi: axitinib, pembro: pembrolizumab, cabo: kabozantinib, len: lenvatinib, N: betegszám, OS: teljes túlélés, HR: hazard ratio, CI: konfidenciaintervallum, NR: nem elérhető, ORR: objektív válaszarány, CR: komplett remisszió, AE: adverz esemény

volt a két csoport között. A medián életkor 62 év volt (29–88), a betegek többsége férfi (74%) volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés, másodlagos végpontja az OS és ORR volt. A PFS szignifikáns előnyt mutatott a kombinációs karon a szunitinibbel szemben, 23,9 vs. 9,2 hónap [95% CI: 20,8–27,7 vs. 95% CI: 6,0–11,0]. 24 hónapos követésnél a pembrolizumab + lenvatinib karon a betegek 79,2%-a, a szunitinibkaron a betegek 70,4%-a volt életben. A medián teljes túlélésre vonatkozó adatok még nem állnak rendelkezésre. Az ORR 71% volt a lenvatinib plusz pembrolizumab karon és 36,1% a szunitinibkaron. A kombinációs karon 16,1%, a szunitinibkaron 4,2% volt a komplett remissziós arány. Bármely 3. vagy magasabb fokozatú nemkívánatos esemény a betegek 82,4%-ánál fordult elő a lenvatinib plusz pembrolizumab karon, ezek közül a leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, magas vérnyomás, emelkedett lipázszint és hipertrigliceridémia voltak.

A vizsgálatban a pembrolizumab + lenvatinib kar teljesítette a végpontokat, 2021-ben mind az FDA, mind az EMA engedélyezte a kombinációs kezelést.

Az öt törzskönyvező vizsgálat eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

HÁRMAS KOMBINÁCIÓ?

Az Európai Orvosi Onkológiai Társaság (ESMO) 2022. évi kongresszusán mutatták be a fázis III-as COSMIC-313 vizsgálat első eredményeit (17). A kettős vak vizsgálatban 855, kezeletlen, közepes vagy alacsony kockázatú beteget 1:1 arányban randomizáltak a kabozantinib plusz nivolumab + ipilimumab, illetve a nivolumab + ipilimumab karra. Mindkét karon az indukciós kezelést követően a betegek 4 hetente fenntartó nivolumabkezelésben részesültek 2 évig. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés, a másodlagos végpont a teljes túlélés volt. Az objektív válaszarány és a biztonság további végpontok voltak.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges végpontot, a hármaskombináció 27%-kal csökkentette a betegség progresszió-

jának kockázatát a nivolumab + ipilimumab kombinációhoz képest (p=0,013). A medián progressziómentes túlélést a hármaskombinációs karon még nem érték el, a nivolumab + ipilimumab karon a PFS 11,3 hónap volt. Az alcsoportelemzés a közepes kockázatú csoportban mutatott előnyt, míg rossz prognózisú betegeknél nem. Az objektív válaszarány 43% és 36% volt a triplet és kombinációs kar esetén, a válasz medián időtartamát egyik kezelési karban sem érték el. A komplett remisszió aránya mindkét karon 3% volt.

A nemkívánatos események incidenciája sokkal magasabb volt a tripletterápiás karon: 54% vs. 20%. A kezeléssel összefüggő nemkívánatos események összhangban voltak a három gyógyszer ismert biztonságossági profiljával. A betegek több mint 20%-ánál előforduló, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események közé tartozott a májfunkció-emelkedés, a hasmenés és a bőrtotoxicitás – és ez az arány magasabb volt a hármaskombinációs rendnél. A kísérleti csoport 58%-ában, míg a nivolumab + ipilimumab csoport 35%-ában volt szükség kortikoszteroidok alkalmazására.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges végpontot. A klinikai gyakorlatban való bevezetéséhez a folyamatban lévő másodlagos végpont, az OS ismerete feltétlenül szükséges.

A GYÓGYSZERVÁLASZTÁS SZEMPONTJAI

A 2018-as év mérföldkő a metastatikus RCC első vonalbeli kezelésében, a szunitinibkezelés helyét átvették a kombinált kezelések. A kezelés kiválasztása során elsődleges szempont a betegség kiterjedése és az IMDC szerinti besorolás. Közepes és rossz prognózisú betegeknél a standard terápia része az ipilimumab + nivolumab, prognosztikai besorolástól függetlenül mind a pembrolizumab + axitinib, kabozantinib + nivolumab és a pembrolizumab + lenvatinib kombináció is alkalmazható (9, 11, 12). A prognosztikai besoroláson és a betegség kiterjedésén kívül másik fontos tényező a terápia mérlegelésénél, hogy a betegnek van-e tünete. Azoknál a betegeknél, akiknél a tüneteket elsősorban a csont- vagy hepatikus áttét okozza, gyors tumorválaszra van szükség, amely a fent a bemutatott

klínikai vizsgálatok alapján elsősorban a lenvatinib plusz pembrolizumab, illetve a nivolumab plusz kabozantinib kombinációs kezelésektől várható az ORR alapján, mely a lenvatinib plusz pembrolizumab kombináció esetében 70%-os, a nivolumab + kabozantinib esetében pedig 57% [11, 12].

Bár az egyes vizsgálatok adatait nem lehet összehasonlítani, a lenvatinib plusz pembrolizumab kombinációs kezelés mutatta a legnagyobb komplett remissziós arányt, 16%-ot, amely alapján jó általános állapotú betegeknek, potenciális mellékhatások árán is, tünetek esetén első választandó kezelés lehet [12].

Komplett remisszió tekintetében a leghosszabb utánkövetési adatokkal az ICI + ICI kombináció esetében rendelkezünk. 68 hónapos követésnél azoknál a betegeknek, akiknél komplett remisszió alakult ki, 59 betegből 51-nél a válasz tartósan bizonyult, 27 betegnél a terápiát fel lehetett függeszteni és a hosszú távú követés alapján a későbbiekben sem kellett további kezelést indítani [12]. Hasonló klínikai eredményt az áttétes RCC első vonalú kezelésében korábban nem tapasztaltunk. A vizsgálat eredménye alapján a komplett remisszióban lévő betegek a kezelés folytatása nélkül sem kerültek relapszusba.

A döntésnél nem utolsó szempont a toxicitási profil, mely az immunellenőrzőpont-gátlók (ICI) + ICI és az ICI + célzott terápia adásánál jelentősen eltér egymástól. A VEGFR-gátlóknál hosszabb távú, krónikus mellékhatásokkal kell számolni, míg az ICI-k mellett alacsonyabb az általános tünetek előfordulási aránya, viszont a fókuszban az immunmediált

mellékhatások vannak. Az immunterápiás kombinációk alkalmazása során főként az indukciós szakaszban jelentkeznek, az első 12 hét során. Ez a mellékhatáscsoport szteroid alkalmazásával gyorsan enyhíthető, így a VEGFR-TKI által okozott krónikus toxicitással szemben az immunmediált mellékhatások többnyire átmeneti panaszokat okoznak. Ha ezeket idejében felismerik és adekvát ellátásra kerül sor, gyorsan szanálódhatnak. Az endokrin rendszert érintő mellékhatások viszont gyakran irreverzibilisek, élethosszan tartó hormonpótlást igényelhetnek.

Az életminőség felmérése szerint a CheckMate 214 és CheckMate 9ER vizsgálatok fontos üzenete, hogy a kombinált karon a betegek jobb eredményről számoltak be, mint a standard szunitinibkaron, ami a fent említett eltérő mellékhatás-profilal és javuló klínikai állapottal egyaránt magyarázható.

MEGBESZÉLÉS

Az új, első vonalbeli, immunellenőrzési pontot gátló készítmények vizsgálataiból származó adatok bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy az immunkombinációs terápia hatékonyabbak, mint a szunitinib-monoterápia az előrehaladott vesesejtes karcinómában szenvedő betegeknek. Ezek az eredmények fontos kérdéseket vetnek fel a kombinált terápia optimális kiválasztását illetően, mivel validált biomarkerek nem állnak rendelkezésre, így a betegség kórlefolásának dinamikája, a társbetegségek és a potenciálisan várható toxicitás ismerete segíthet az individuális döntés meghozatalában.

IRODALOM

- Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I, et al. A rákmorbilitás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
- Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol* 11:79–87, 2020
- Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 14:141–148, 2013
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:706–720, 2019
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:3584–3590, 2009
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiyak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28:1061–1068, 2010
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803–1813, 2015
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277–1290, 2018
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 380:1116–1127, 2019
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 380:1103–1115, 2019
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 384:829–841, 2021
- Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 384:1289–1300, 2021
- Motzer R, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 20:67–81, 2022
- Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *Eur Urol* 82:399–410, 2022
- Motzer JR, McDermott FD, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 128:2085–2097, 2022
- Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 5:e001079, 2020
- Choueiri T, Powles TB, Albiges L, et al. Phase III study of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab in previously untreated advanced renal cell carcinoma of IMDC intermediate or poor risk (COSMIC-313). *Ann Oncol* 33(suppl_7):Abstr LBA08, 2022