

TORDAY LÁSZLÓ DR.

Másodvonalas kezelések az előrehaladott veserák terápiájában

Az előrehaladott/metasztatikus vesekarcinóma (advanced/metastatic renal cell carcinoma: a/mRCC) kezelési lehetőségei az elmúlt évtizedben forradalmi változásokon estek át. Néhány éve még a maihoz viszonyítva jóval kevesebb klinikai vizsgálati adat alapján relatíve jól definiált irányelvek szerint végezhetjük a betegség szekvenciális kezelését, azonban az elmúlt időszakban megjelent új generációs vaszkuláris endotheliális növekedésfaktor-receptor-tirozin-kinázgátlók (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: VEGFR TKI-k) és a különféle immunellenőrzőpont-gátlók (ICI), valamint ezek kombinációinak vizsgálatai gyökeresen átalakították a kezelési lehetőségeket, így a lehetséges kezelési stratégiákat is. A sok választható opció miatt a terápia terv meglehetősen bonyolulttá, számos betegfüggő szempont figyelembevételével individuálissá, evidenciaalapú analízissel pedig szinte meghatározhatatlanná vált a kezelési kontinuum során javasolható szekvenciákat illetően.

A vesekarcinóma célzott kezeléseinek háttere

A világszerte vesekarcinóma patogenezisében központi szerepet töltenek be a von Hippel-Lindau- (VHL-) gén inaktíváló mutációi, amelyek a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) fokozott expressziójához vezetnek. A VEGF indukálta jelátvitel a „mechanistic target of rapamycin” (mTOR) útvonalba torkollik. Mindkét mechanizmus kulcsszerepet játszik a vesetumorra jellemző (neo)angiogenezisben, a tumoros sejtek növekedésében és túlélésében. A VEGF-jelátvitelt a VEGF-et vagy annak receptorait blokkoló VEGF-ellenes terápia (VEGF targeted therapy: VEGF-TT), az mTOR-jelátvitelt az mTOR-inhibitorok gátolják. A VEGF-TT-k ellen kifejlődő rezisztenciamechanizmusok gátlásában pedig az alternatívan aktiválódó, cMET, az AXL és pl. a PDGFR-jelátviteli útvonalakat blokkoló molekulákat alkalmazzuk.

A szolid tumorok immunterápiájában jelenleg használatos ICI-k két targeten keresztül, a citotoxikus T-limfocita-antigén-4 (CTLA4), illetve a programozottsejthalál-receptor-1/programozottsejthalál-ligand-1 (PD-1/PD-L1) tumorelles immunitást gátló rendszer inhibícióján keresztül hatnak.

Az ICI-kezelések hatékonysága elvileg úgy fokozható, ha az immunterápiához egy másik immunterápiát vagy egy, a vesekarcinóma kezelésében már hatásosnak talált szert adunk. Ezen elgondolások mentén került sor az anti-PD-1/anti-CTLA4, anti PD-1/VEGF-TT és az anti PD-L1/VEGF-TT kombinációk fejlesztésére.

A kezelési kontinuumot meghatározó prognosztikai modellek

A Memorial Sloan Kettering Cancer Center- (MSKCC-) féle prognosztikai beosztás még a citokínérából származik. Ez öt független faktor alapján (rossz ál-

talános állapot, szérumbilirubin-szint, laktát-dehidrogenáz- (LDH-) szint, magas szérumbilirubin-szint, alacsony hemoglobinszint és kevesebb, mint egy év eltelt idő a diagnózistól a kezelésig) 3 rizikócsoportba (jó, közepes, rossz prognózis) osztja az mRCC-s betegeket (1). A TKI-erában dolgozták már ki az International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortiumot (IMDC), a betegeket szintén három rizikócsoportba soroló új modelljét, amelyben az ismert faktorok közül az LDH-t az emelkedett abszolút neutrofil- és trombocytaszámmal helyettesítették.

A rizikócsoportokba való besorolásnak nemcsak prognosztikus, hanem a kezelés hatékonyságára vonatkozóan prediktív értéke is van, amely az allokált kezelést meghatározhatja (2).

Elsővonalas kezelési opciók

Az mRCC első vonalas kezelésére jelenleg prognosztikai besorolástól függetlenül a pembrolizumab/axitinib, az avelumab/axitinib, a sunitinib, a pazopanib, a tivozanib és a bevacizumab/interferon, a rossz/közepes prognózisú betegek esetén az ipilimumab/nivolumab és a cabozantinib, a rossz prognózisú betegek esetén pedig a temsirolimus az engedélyezett kezelés.

Másodvonalas kezelési opciók megelőző VEGF-TT-kezelések után

A rendelkezésre álló evidenciák csak megelőző citokín-, illetve VEGF-TT-kezelést követően érhetőek el.

Másodvonalas mTOR-kezelés elsővonalas VEGF-TT-k után (4)

A III. fázisú RECORD-1-vizsgálat (n=410) adatai szerint az everolimus

előzetesen sunitinib vagy sorafenib kezelésén már átesett betegek esetében szignifikánsan javította a medián progressziómentes túlélést (mPFS) a placebohoz képest (4,9 vs. 1,9 hónap; $p < 0,001$), de megemelte a stomatitis, a bőrkiütések (rash), a fáradtság és a pneumonitis kialakulásának arányát. A medián teljes túlélés (mOS) szignifikáns javulását nem sikerült kimutatni (14,8 vs. 14,4 hónap), aminek oka az aktív karra történő nagyarányú crossover lehetett. Fontos, hogy az everolimust csak a betegek 21%-a kapta másodvonalban, 79%-uknál a kezelés többvonalas volt (3).

Másodvonalas VEGFR TKI-kezelések elsővonalas VEGF-TT-k után

A III. fázisú AXIS vizsgálatban az axitinibet hasonlították össze a sorafenibbel. A 723 beválasztott beteg 35%-a előzetesen citokint, 54%-a sunitinibet, a többi pedig bevacizumab+interferont (IFN) vagy temsirolimust kapott. Az axitinib szignifikánsan javította a PFS-t, mind a teljes (8,3 vs. 5,7 hónap; $p < 0,0001$), mind pedig az előzetes citokint (12,0 vs. 8,3 hónap, $p = 0,005$) vagy sunitinibet (6,5 vs. 4,4 hónap; $p = 0,0002$) kapó populáción. Az axitinib javította az objektív választ (ORR) (23% vs. 12%) is, de az OS-ben nem sikerült szignifikáns különbséget detektálni (20,1 vs. 19,2 hónap, $p = 0,344$). A két kar között lényeges toxicitásbeli különbség nem mutatkozott (4, 5).

A cabozantinib a 658 előzetes VEGF-TT-n progrediáló, előrehaladott világossejtes vesekarcinómában (ccRCC) szenvedő beteget bevonó, III. fázisú METEOR klinikai vizsgálatban az everolimushoz képest szignifikánsan javította az mPFS-t (7,4 vs 3,8 hónap, $p < 0,001$) és az mOS-t (21,4 vs. 16,5 hónap, $p = 0,00026$). A cabozantinib az ORR-t is szignifikánsan javította (17% vs. 3%, $p < 0,0001$). A bevont betegpopuláció 29%-a kettő vagy több megelőző kezelést kapott már, az alcsoport-analízisek szerint a cabozantinib az előkezelések mértékétől függetlenül javította az OS-t és a PFS-t. A 3/4-es fokozatú nemkívánatos események gyakoribbak voltak a

cabozantinib karon (68% vs. 58%), ezek a cabozantinib esetében elsősorban hipertónia, hasmenés, hányinger és kéz-láb szindróma voltak. A kezeléssel összefüggő nemkívánatos események (TRAE-k) miatt a cabozantinib karon 62%, az everolimus karon pedig 25%-ban történt dózisredukció, a cabozantinib medián napi dózisa 43 mg lett. TRAE miatt a kezelés megszakítására mindkét karon azonos arányban került sor (cabozantinib: 12%, everolimus: 11%). A cabozantinib karon a betegek 38%-a a radiológiai progresszió után is folytatta a kezelést, emiatt a cabozantinib kezelés medián időtartama (8,8 hónap) hosszabb volt, mint az elért PFS. A vizsgálat 30 hónapos utánkövetési adatai szerint akkor a cabozantinib karon a betegek 35%-a, az everolimus karon pedig 25%-a volt életben (6, 7, 8).

Másodvonalas ICI-terápiás lehetőségek elsővonalas VEGF-TT-k után

A nivolumabot, amely egy anti-PD-1 monoklonális antitest, a CheckMate-025-vizsgálatban (9) hasonlították össze everolimusszal. A 821 előrehaladott, előzőleg már VEGF-TT-kezelésen átesett ccRCC-s beteg 23%-a a vizsgálá-

ti kezelést már több mint másodvonalban kapta. A nivolumab az everolimushoz képest javította az mOS-t (25,0 vs. 19,6 hónap, $p = 0,002$). Ez a túlélési előny a betegek prognosztikai besorolásától és a PD-L1-expresszió szintjétől függetlenül, minden alcsoportban realizálódott. A nivolumab az ORR-t is szignifikánsan emelte (25% vs. 5%; $p < 0,001$), az mPFS-ben azonban nem mutatkozott szignifikáns különbség (4,6 vs. 4,4 hónap, $p = 0,11$) a két kar között. A nivolumab karon a betegek 38%-át progresszió túl is kezelték, így itt az mPFS rövidebb, mint a medián kezelési idő. A nivolumab a 3/4-es fokozatú TRAE-k tekintetében is jobbnak bizonyult, mint az everolimus (19% vs. 37%). A klinikai vizsgálat hosszú távú (4 éves) utánkövetési adatai szerint a tumorválaszt mutató betegek egyharmada akkor még nem mutatott progressziót (9, 10).

Az immunterápiás vizsgálatokkal kapcsolatban az egyik legfontosabb megválaszolatlan kérdés a valós klinikai haszon, a kezelés hatékonyságának, illetve a terápia szükséges hosszának megítélése. A kialakuló tumorválasz dinamikája (pl. a pszeudoprogresszió

1. táblázat: Választás a hatásossági adatok alapján

	OS-előny		PFS-előny	
	CheckMate-025 (9)	METEOR (6, 7)	AXIS (4, 5)	RECORD-1 (21)
Kísérletes-kar (E)	Nivolumab (n=410)	Cabozantinib (n=330)	Axitinib (n=361)	Everolimus (n=277)
Komparátor-kar (C)	Everolimus (n=411)	Everolimus (n=328)	Sorafenib (n=362)	Placebo (n=139)
Vizsgálói/központi értékelés	Vizsgálói	Központi	Központi	Központi
mPFS E/C, hónap	4,6/4,4 HR: 0,88; $p = 0,11$	7,4/3,8 HR: 0,58; $p < 0,001$	4,8/3,4 HR: 0,74; $p = 0,011$ (megelőző sunitinib-kezelés után)	4,9/1,9 HR: 0,33; $p < 0,001$
mOS E/C, hónap	25,0/19,6 HR: 0,73; $p = 0,002$	21,4/16,5 HR: 0,66; $p = 0,0003$	15,2/16,5 HR: 0,997; $p = 0,4902$	14,8/14,4 HR: 0,87; $p = 0,162$
ORR E/C, %	25/5; $p < 0,001$	17/3; $p < 0,0001$	11/8; $p = 0,11$	2/0; n. a.
Progresszív betegség E/C, %	35/28	12/27	26/26	19/54

jelensége) miatt a standard tumorválasz-értékelési rendszer, a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v.1.1 csak limitációkkal használható. Ezt felismerve, számos ICI-t vizsgáló klinikai vizsgálatban a kezelést az első progresszió után is folytathatták, egészen addig, amíg a vizsgáló a kezelést klinikai hasznot hozónak véleményezte (11, 12). A nivolumab kezelés vonatkozásában is van olyan betegcsoport, amely esetében az első progressziót követően folytatott kezelés a későbbiekben a tumorvolumen csökkenését hozta (13).

Választási szempontok a másodvonalas terápiás lehetőségekből elsővonalas VEGF-TT-k után

Választás a bizonyítottan OS-előnyt adó szerek közül

A vonatkozó irányelvek szerint a preferált opciók a III. fázisú vizsgálatokban bizonyítottan OS-előnyt adó nivolumab és a cabozantinib (1. táblázat). A két gyógyszert direkt módon még nem hasonlították össze, így a választás elsősorban individuális szempontok mérlegelése alapján történhet. Segítségünkre lehetnek az alcsoportanalízisek eredményei is, de ezek az adatok sokkal inkább hipotézisgenerálók, mint egzakt iránymutatók. A klinikai vizsgálatokat ugyanis nem az alcsoportok közötti különbségek kimutatására tervezték, így az analízisek sokszor post hoc jellege, valamint az előre nem látható tényezők és a kiegyensúlyozatlanságok torzíthatják a nyert adatokat.

A hatásossági adatok összevetése

Hosszú távú (64 hónapos) utánkövetési eredmények csak a CheckMate-025-vizsgálatról állnak rendelkezésre. A nivolumab az elsődleges adatelemzés után engedélyezett cross over ellenére is megőrizte az everolimussal szemben mutatott túlélési előnyét, s a betegek több mint negyede hosszú távú túlélőnek bizonyult (60 hónapos OS: 26% vs. 18%). A nivolumab reszponderek 27,7%-a bizonyult tartós választ adónak, a válasz medián időtartama 18,2 hónap volt. Az utánkövetés során, a ha-

totik hónap kezelést követően, a vizsgálati értékelés szerint a PFS-ben is szignifikáns különbség jelent meg a nivolumab javára (HR: 0,84, p=0,0033) (13).

Analízis a toxicitási profil alapján

A rendelkezésre álló kezelési lehetőségek esetén mindig esetben sajátos, jellemző toxicitási profillal találkozunk, amelyek menedzselése a VEGF-TT-k esetében sokszor nehéz, bonyolult, dózisredukciót vagy a kezelés felfüggesztését igényli. A nivolumab toxicitása az esetek túlnyomó többségében az ICI hatásának szteroiddal való felfüggesztésével könnyen kezelhető, bár bizonyos esetekben kimenetelét tekintve súlyosabb lehet.

A toxicitás megítélésében is segítséget adó medián kezelési időket tekintve a szerek között eltérést nem találni. A 3-4-es fokozatú AE-k aránya azonban a nivolumab esetében tűnik a legalacsonyabbnak. A dózisredukciók száma alapján az axitinib toxicitása jobbnak tűnik, mint a cabozantinibé, és a TRAE-k miatt történő kezelés megszakítások számát tekintve is a cabozantinib vezet. A dózisredukciók és a kezelés megszakítások kombinált számát alapul véve a nivolumab toxicitása látszik a legtolerálhatóbbnak.

Mivel a nivolumab és a VEGF TKI-k toxicitási profilja az eltérő hatásmechanizmusból kifolyólag különbözik, a

nivolumab különösen vonzó választás az első vonalban súlyos VEGF TKI-toxicitást elszenvedett betegek másodvonalas kezelésben.

A CheckMate-025-vizsgálat 64 hónapos utánkövetési eredményei szerint a nivolumab kezelés esetén hosszabb távon sem észleltek új toxicitási szignált. A vizsgálat adatai szerint a nivolumab toxicitása az első hét hónapban tetőzött, majd lecsökkent, és az életminőség a nivolumab kezelés mellett javult. Hosszabb távú toxicitás csak a betegek kb. 6%-ánál fordult elő. Az utánkövetési periódus során a betegek 11,6%-a igényelt 40 vagy több mg/nap prednison, medián értékben 3,1 héten át (14) (2. táblázat).

A megelőző kezelések hatásának vizsgálata

A cabozantinib esetében a VEGF TKI előkezelés modalitása valószínűleg nem befolyásolja az mOS-t, amely előzetesen sunitinib kezeléssel átesett betegek esetén 21,4 (vs. everolimus 16,5 hónap, HR: 0,66), míg pazopanib előkezelésnél pedig 22 (vs. everolimus 17,5 hónap, HR: 0,66) volt. A nivolumab esetében a megelőző sunitinib kezelést kapott betegek mOS-e a 23,6 hónap (vs. everolimus 19,8 hónap, HR=0,81), megelőző pazopanib kezelés esetén pedig nem volt elért (vs. everolimus 17,6 hónap, HR: 0,6). A relatív házardok értékei szerint azonban valószínű, hogy a pazopanib előkeze-

2. táblázat: Másodvonalban alkalmazott terápiák toxicitási jellemzői

	AXIS (4, 5)	CheckMate- 025 (9)	METEOR (7)	RECORD-1 (21)
Kísérletes kar (E)	Axitinib (n=361)	Nivolumab (n=410)	Cabozantinib (n=330)	Everolimus (n=277)
Komparátor kar (C)	Sorafenib (n=362)	Everolimus (n=411)	Everolimus (n=328)	Placebo (n=139)
A kezelés medián hossza E/C, hónap	8,2/5,2	5,5/3,7	8,3/4,4	4,7/2,0
Dózisredukciók E/C (%)	34/54	-/26	62/25	7/1
Kezelés megszakítása E/C (%)	4/8	8/13	12/11	13/n. a.
Összes grade 3/4 AE E/C (%)	66/68	53/56	71/60	NA

lést kapó betegek jobban profitálnak a nivolumabkezelésből, mint az előzetesen sunitinibet kaptak (15, 16).

A két vizsgálat adataiból úgy tűnik, hogy a megelőző VEGF-TT-terápiák száma nem befolyásolja sem a cabozantinib, sem a nivolumab relatív hatásosságát. Érdekes azonban, hogy míg a cabozantinib terápia esetében a hosszabb (>6 hónap) megelőző elsővonalas kezelés hosszabb PFS-t jelentett (5,6 vs. 9,0 hónap), ez a különbség az OS vonatkozásában már nem realizálódott (21,4 vs. 22,0 hónap). A nivolumab terápia esetében azonban, ha a megelőző elsővonalas kezelés hossza több volt, mint 6 hónap, az elért OS is hosszabbnak bizonyult (27,4 vs. 18,2 hónap).

A METEOR-vizsgálat egyik alcsoport-analízise szerint a megelőző anti PD-1/PD-L1 ICI-kezelést kapott betegek jelentősen profitáltak az ezt követő cabozantinib kezeléssel (mPFS: NR vs. 4,1 hónap, HR: 0,22, mOS: NR vs. 16,3 hónap, HR: 0,56) (15).

Az axitinib esetében a sunitiniben előzetesen hosszabb PFS-t elért betegek medián PFS-e nem különbözött a rövidebb PFS-t mutató betegcsoporttól, azonban a hosszabb sunitinib előkezeltség hosszabb medián teljes túléléssel párosult (18,1 vs. 11,7 hónap) (5).

A csontmetasztázisok szerepe

A relatív hazardok szerint a cabozantinib (METEOR) kezeléssel rendelkező betegek mind a PFS (7,4 vs. 2,7 hónap, HR: 0,33), mind az OS (20,1 vs. 12,1 hónap, HR: 0,54) vonatkozásában kifejezetten többet profitálnak a csontmetasztázisokkal nem rendelkező betegekénél. A csontmetasztázisos betegek esetében a nivolumab is javítja az OS-adatokat, s bár a relatív hazard nem annyira kedvező, mint a cabozantinib esetében, de az mOS mértéke a cabozantinibével összevethető (18,5 vs. 13,8 hónap, HR: 0,72) (16, 17).

A tumoros terheltség szerepe

A TKI-k (axitinib, cabozantinib, lenvatinib) esetében a PFS a mediánál alacsonyabb tumoros terheltséggel rendelkező betegek esetén kedvezőbb volt.

Ebben a betegcsoportban az axitinib, illetve a cabozantinib által elért medián PFS-ek (8,3 vs. 8,1 hónap) és OS-ek (23,8 vs. 22 hónap) numerikus mértéke majdnem megegyezett. Magasabb tumorterheltség esetén a cabozantinib OS eredményei tűnnek jobbnak (18,1 vs. 9,8 hónap). A nivolumab kezelés mindkét betegcsoport OS értékeit közel azonos mértékben javítja.

A csak PFS-előnyt adó szerek helyével kapcsolatos megfontolások

A rendelkezésre álló kezelési opciókból az everolimus és a sorafenib alkalmazása azok más szerekkel való összehasonlításban bizonyított inferioritása miatt csak akkor javasolt, ha más lehetőség nem áll rendelkezésre. Az everolimus törzskönyvező vizsgálatában a betegek egy része azonban a gyógyszert harmad-, illetve többedvonalban kapta, így ez a kezelési lehetőség mint értékes terápiás opció megmaradhat a későbbi vonalakra.

Bár az axitinib másodvonalban csak PFS előnyt mutatott a sorafenibbel szemben, de a hiányzó OS beneficium ellenére is kezelési opció maradhat, ha nivolumab vagy cabozantinib bármilyen okból nem adható. Annak ellenére, hogy az axitinibet direkt vizsgálatban és másodvonalban még nem hasonlították össze OS előnyt adó szerekkel, a másodvonalas axitinib kezelés opció lehet jó prognózisú, az elsővonalas VEGFR TKI kezelést jól toleráló, hosszú PFS-t produkáló, alacsony tumorterheltséggel rendelkező betegek esetében (4, 6, 9).

A másodvonalban alkalmazható opciók helye a szakmai irányelvekben

Az ESMO Guideline szerint a másodvonalas standard megelőző VEGFR TKI után I/A szinten a nivolumab és a cabozantinib adható. Az opciók között került felsorolásra II/B szinten az axitinib, az everolimus és a lenvatinib/everolimus kombináció. Az ESMO nagy hangsúlyt fektet az újonnan terápiaiba került gyógyszerek valós klinikai értékének meghatározására, az úgynevezett MCBS (Magnitude of

Clinical Benefit Scale) értékelés megadásával, amely nem kuratív kezelések esetében ötfokozatú (5 és 4: lényeges, 3: közepes klinikai haszon). A nivolumab értékét MCBS 5-nek, a cabozantinibét MCBS 3-nak határozták meg, figyelembe véve azt, hogy a nivolumab egy meghatározott betegcsoport számára jó életminőségben töltött, hosszú távú túlélést ad (18).

Az EAU Guideline másodvonalban standard kezelésként a megelőző VEGFR TKI után cabozantinib vagy nivolumabterápiát javasol, 1b evidenciaszinttel. Alternatív kezelésként 2b evidenciaszinttel javasolja az axitinibet (19).

A vesekarcinóma kezeléséről szóló új, hazai finanszírozási eljárásrend 2020 januárjában lépett hatályba, így a nivolumab, a cabozantinib, az axitinib és az everolimus terápiák elérhetőek a – megelőző TKI kezelés után – másodvonalban finanszírozott kezelési alternatívák között, a jó- és közepes prognózisú betegek számára, lehetővé téve, hogy minél több beteg, egyszerűbben hozzájuthasson az új és korszerű terápiákhoz itthon is (20).

Következtetések

Összefoglalva, a nivolumab és a cabozantinib az első két olyan törzskönyvezett kezelési opció, amelyek III. fázisú klinikai vizsgálatokban OS előnyt adnak az elsővonalas VEGFR TKI alkalmazását követő progresszió után. Az ESMO újonnan bevezetett MCBS értékelése szerint a legtöbb beteg számára a nivolumab a választandó kezelési opció, mert a betegek jelentős része hosszú tumorválaszt, ehhez kapcsolódóan hosszú túlélést mutat, amely a nivolumab kedvező toxicitási profilja miatt jó életminőséggel is jár.

Annak ellenére, hogy közvetlen összehasonlító vizsgálat a két kezelési lehetőség vonatkozásában nem történt, az alcsoport-analízisek alapján úgy tűnik, hogy a jobb prognózisú, magasabb tumorterheltségű és túlnyomórészt csontmetasztázisokkal rendelkező betegek inkább a cabozantinib míg a rosszabb prognózisú, vagy a VEGFR-TT kezelések toxicitásai szempontjából

kockázatnak kitett betegek pedig inkább a nivolumab kezelésből profitálhatnak többet másodvonásban. A fentiek miatt elkerülhetetlen a másodvonalas kezelésre kerülő betegek esetében is a megfelelő prognosztikai besorolás elvégzése, valamint az individuális betegfaktorok gondos analízise.

Amennyiben az elsővonalas kezelésbe a modern immunterápiákat tartalmazó opciókat nem tudjuk integrálni, és a helyi lehetőségek miatt ebben a vonalban a kezelés bázisszere egy VEGFR TKI, a kezelési vonalak helyi limitáltsága rendkívül nehéz helyzetbe hozhatja a kezelőorvost. Közép-Európa számos országában mRCC-s betegek részére csak két vonalnyi kezelés finanszírozott, ami azt jelenti, hogy a másodvo-

nalas kezelés meghatározásában fájdalomra döntésre kényszerülhetünk egy második generációs VEGFR TKI (axitinib, cabozantinib) és egy ICI között (nivolumab).

A nivolumab a betegek jelentős hányada számára jó életminőséggel járó, hosszú távú betegségkontrollt és túlélést biztosíthat, amely az ESMO MCBS 5 értékelésben is megmutatkozik, így a betegek többségének ez lehet a preferált másodvonalas kezelési opció.

IRODALOM

1. Motzer RJ, et al. J Clin Oncol 2002; 20: 89–96.
2. Heng DY, et al. Lancet Oncol 2013; 14: 141–8.
3. Motzer, et al. Lancet 2008; 372: 449–56.
4. Rini, et al. Lancet Oncol 2011; 378: 1931–39.
5. Motzer, et al. Lancet Oncol 2013; 14: 552–62.
6. Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 1814–23.
7. Choueiri TK, et al. Lancet Oncol 2016; 17: 917–27.
8. Motzer, et al. British Journal of Cancer 2018; 118: 1176–78.
9. Motzer RJ, et al. N Engl J Med 2015; 373: 1803–1813.
10. Motzer RJ, et al. Presented at 18th IKCS 2019
11. Eisenhauer, et al. Eu J Cancer 2009; 45: 228–47.
12. Seymour, et al. Lancet Oncol 2017; 8: e143–e152.
13. Escudier B, et al. Eur Urology 2017; 72: 368–76.
14. Motzer RJ, et al. Poster presentation at ASCO GU 2020. 617.
15. Powles, et al. British Journal of Cancer 2018; 119: 663–69.
16. Escudier B, et al. Eur Urology 2017; 72: 962–971.
17. Escudier B, et al. J Clin Oncol 2018; 36: 765–72.
18. Escudier, et al. Ann Oncol 2019; 30(5): 706–720.
19. <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/> (a letöltés dátuma: 2020. május 27.)
20. 31/2010. (V.13) EüM rendelet finanszírozási eljárásrendekről vonatkozó melléklete (2.) <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1000031.eum> (a letöltés dátuma: 2020. 05. 29.)
21. Motzer, et al. Cancer 2010; 116; 18: 4256–65.

A cikk megjelenését a Swixx Biopharma Kft. támogatta.

Kódok

Jóváhagyás dátuma: 2020.06.xx