

A vesesejtes karcinóma gyógyszeres terápiája

Papdán Tímea dr., Maráz Anikó dr.

Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

A VESEDAGANATOS BETEGEK TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEINEK BŐVÜLÉSE MIATT KEZELÉSÜK EGYRE NAGYOBB KIHÍVÁST JELENT. AZ IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓK KOMBINÁCIÓJA ÁTÍRTA AZ ELSŐVONALBELI ELLÁTÁS KORÁBBI SUNITINIB-VAGY PAZOPANIBALAPÚ KEZELÉSÉT, TOVÁBBÁ MÁSOD- ÉS TÖBBEDVONALBAN IS MONOTERÁPIÁBAN MEGJELENTÉK AZ ÚJABB TIROZIN-KINÁZ-GÁTLÓK MELLETT, MINT A KABOZANTINIB. AZ ALÁBBI CIKKBEN A VESETUMOROK KLINIKAI VIZSGÁLATOKON ALAPULÓ KEZELÉSI IRÁNYAIT MUTATJUK BE AZ AKTUÁLIS IRÁNYELVEKNEK MEGFELELŐEN.

KULCSSZAVAK: VESESEJTÉS KARCINÓMA, ADJUVÁNS IMMUNTERÁPIA, IMMUNKOMBINÁCIÓ, TIROZIN-KINÁZ-GÁTLÓ, KABOZANTINIB

Bevezetés

A vesetumorok közel 80%-a vesesejtes karcinóma (RCC), a 3 leggyakoribb szövettani altípus a világossejtes (ccRCC) (70%), a papilláris és a kromofób karcinóma (1, 2). A legtöbb RCC klinikailag hosszú ideig tünetmentes, ezért gyakran a diagnózist lokálisan előrehaladott, nem reszekálható vagy áttétes állapotban állítják fel. Az I-II. stádiumban felismert betegek öt éves túlélési aránya 80-90%, távoli áttétek esetén a túlélési arány 12%-ra csökken a terápiás lehetőségek dinamikus bővülése ellenére (3).

A daganat műtéti eltávolítása (radikális vagy parciális nephrectomia) kuratív lehetőség a vesesejtes daganatos betegek többségénél. Szelektált esetekben az áttétes betegeknél is javasolható a citoreduktív nephrectomia elvégzése, amely 2-3%-ban spontán és drámai remissziót eredményezhet a metasztázisokban (4). Ezután progresszióig nem szükséges gyógyszeres terápiát indítani. Limitált számú távoli áttét (oligometasztatikus betegség) jelenlétekor metastasectomia vagy lokális ablatív terápia javasolható. Idősebb vagy társbetegségekkel rendelkező betegeknél a nem sebészeti lokális eljárások (kriobláció, RFA, embolizáció, célzott besugárzás) is terápiás opciók (5, 6).

A gyógyszeres terápia szinte egyetlen lehetősége több évtizeddel ezelőtt az interferon volt, amely után óriási lépésnek számított az érendothel-növekedési faktor receptor (VEGFR) tirozin-kináz-gátlók (TKI) megjelenése. Ezek a gyógyszerek gold standardnak tekinthetők a veserákok ellátása során, a legújabb immunellenőrzőpont-gátló (ICI) készítmények megjelenésével együtt színesítve a terápiás palettát.

Lokalizált RCC posztoperatív kezelése

A közepes és magas kockázatú daganatok műtéti eltávolítása után a potenciális kiújulás megelőzésére számos készítményt elemeztek III. fázisú klinikai vizsgálatokban: sunitinib (S-TRAC), sunitinib/sorafenib (ASSURE), pazopanib (PROTECT), axitinib (ATLAS), sorafenib (SORCE), everolimus (EVEREST), atezolizumab (IMmotion010), nivolumab (PROSPER), ipilimumab + nivolumab (CheckMate 914),

pembrolizumab (KEYNOTE-564). A vizsgálatok közül csupán két pozitív eredményű lett (7, 8).

A KEYNOTE-564-es placebokontrollált, III. fázisú vizsgálatban közepes vagy magas kiújulás kockázattal rendelkező, RO operált, avagy a nephrectomiát követő egy éven belül szinkron áttét miatt nephrectomizált és metastasectomizált vesetumoros betegeket értékelték PD-1- (programozott sejt-halál receptor-1) gátló, 1 évig tartó pembrolizumab- vs. placebokarokon. Az elsődleges végpont a betegségmentes túlélés volt (DFS), amely a vizsgálati készítmény mellett kedvezőbb volt, függetlenül a PD-L1-státusztól (75% vs. 66%; HR: 0,63). A teljes túlélés (OS) is előnyösebbnek bizonyult a pembrolizumabkaron (96% vs. 91%; HR: 0,52). A grade 3-4-es mellékhatások közül a vizsgálati karon a leggyakoribbak: magas vérnyomás (2%), GOT-emelkedés (2%). A KEYNOTE-564-es tanulmány az első és eddig egyetlen, immunterápiával végzett vizsgálat, amely pozitív eredményeket hozott vesesejtes tumorok adjuváns kezelésében (7).

A III. fázisú, randomizált S-TRAC-vizsgálatba 615 magas kockázatú világossejtes vesedaganatos beteget vontak be, amelyben az adjuváns sunitinibkezelés hatékonyságát vizsgálták placeboval szemben 1 évig vagy a betegség kiújulásáig. A sunitinibkaron a medián DFS 6,8 év volt, szemben a placebo melletti 5,6 évvel (HR: 0,76). Mellékhatások tekintetében a leggyakoribbak a hasmenés, a kéz-láb szindróma, a magas vérnyomás és a gyengeség voltak. Jelenleg a TKI-k között ez az egyetlen pozitív eredményű vizsgálat adjuváns terápiaként. Az elsődleges végpont teljesülése ellenére az OS egyetlen alcsoportban sem mutatott előnyt, emellett a magas toxicitási profilt is figyelembe véve az alkalmazása nem terjedt el széles körben (8).

Lokálisan előrehaladott, inoperábilis/irreszekábilis vagy áttétes RCC kezelése

Az előrehaladott vesetumorok szisztémás kezelési választása a prognosztikai besoroláson, valamint a betegség kiterjedésén alapul. A besoroláshoz az IMDC (International

1. táblázat. Az IMDC és az MSKCC prognosztikai modellje (9)

IMDC	Karnofsky-index <80%
	A diagnózis és a szisztémás kezelés között eltelt idő <1 év
	Hemoglobin < a normál érték alsó határa
	Korrigált kalcium > a normál érték felső határa >2,5 mmol/l
	Thrombocytaszám > a normál érték felső határa >400 g/l
	Neutrofil > a normál érték felső határa >7×10 ⁹ /l
0 faktor: jó prognosztikai csoport	
1-2 faktor: közepes prognosztikai csoport	
3-6 faktor: rossz prognosztikai csoport	
MSKCC	Karnofsky-index <80%
	A diagnózis és a szisztémás kezelés között eltelt idő <1 év
	Hemoglobin < a normál érték alsó határa
	Korrigált kalcium > a normál érték felső határa >2,5 mmol/l
	LDH > 1,5-szer a normál érték felső határa
0 faktor: jó prognosztikai csoport	
1-2 faktor: közepes prognosztikai csoport	
3-5 faktor: rossz prognosztikai csoport	

Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) és az MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) besorolás ugyanúgy használatban van. Az MSKCC-besorolást főként korábbi tirozin-kináz-gátlókkal végzett elsővonalbeli klinikai vizsgálatokhoz használták, újabban az immunterápiás kombinációs vizsgálatokban az IMDC-besorolást a preferált. A prognosztikai modellek alapján a betegséget jó, közepes és rossz kockázati kategóriába soroljuk (1. táblázat) (9).

Első vonalas terápia

Az elmúlt évek során publikált első vonalas immunkombinációs vizsgálatok teljesen átirták a vesesejtes daganatok sunitinib- és pazopanib- mint korábbi gold standard terápiák által uralt kezelési irányelveit a sunitinibbel szembeni szuperioritásuk miatt. Ennek ellenére a kedvező prognózisú betegeknél, valamint akiknél bármilyen okból ICI nem alkalmazható, a TKI-kezelés első vonalas opciója megmaradt.

A nivolumab + ipilimumab vs. sunitinib (CheckMate 214) egy nyílt karú, III. fázisú, randomizált vizsgálat előrehaladott vagy áttétes RCC-s betegek számára, akik korábban nem részesültek kezelésben. Közepes, rossz prognózisú betegcsoport esetén szignifikáns előnyt mutatott OS (43% vs. 30%; HR: 0,68), progressziómentes túlélés (PFS) (30% vs. 11%; HR: 0,73) és objektív válaszadási arány (ORR) (42% vs. 27%) tekintetében is 68 hónapos követésnél. Komplet

remisszió (CR) 11% vs. 2% volt, a CR+ elért betegek esetében 59-ből 51-nél tartós válasz igazolódott, 27 betegnél a terápiát fel lehetett függeszteni stabil állapot mellett. A mellékhatásokkal és életminőséggel kapcsolatos adatok az immunkombinációs terápia mellett voltak kedvezőbbek (46% vs. 63%) (10).

A pembrolizumab + axitinib vs. sunitinib (KEYNOTE-426) egy randomizált, III. fázisú vizsgálat metasztatikus ccRCC-s betegek számára, akik korábban nem kaptak kezelést. A kombinált kar eredményei szignifikáns előnyt mutattak mind a teljes, mind a közepes és rossz prognózisú populációnál (teljes pop.: OS: 74% vs. 65%; HR: 0,68; PFS: 38% vs. 27%; HR: 0,71; ORR: 60% vs. 40%; CR: 9% vs. 3%; rossz prognózis: OS: 69% vs. 56%; HR: 0,63; PDS: 34% vs. 23%; HR: 0,69%; ORR: 53% vs. 35%). A jó prognózisú csoport is mutatott PFS-előnyt, azonban OS-előnyt itt nem volt kimutatható. Adverz események hasonló arányban jelentkeztek a két karon (67% vs. 62%), a leggyakoribbak a hasmenés és a magas vérnyomás voltak. A vizsgálat eredményei alapján jelen kombináció hatékony terápia lehetőségnek tekinthető mRCC-s betegek első vonalas kezelésére, az irányelvek alapján prognosztikai besorolástól függetlenül, de az OS-adatok alapján leginkább közepes és rossz prognózisban (11).

A nivolumab + kabozantinib vs. sunitinib (CheckMate 9ER) III. fázisú vizsgálatba korábban nem kezelt, előrehaladott RCC-ben szenvedő betegeket vontak be prognosztikai besorolástól függetlenül. Az elsődleges végpont a PFS, a másodlagos végpontok az OS és az ORR voltak, amelyekben a vizsgálati kombináció szuperiornak bizonyult szignifikáns eredményekkel (OS: 70% vs. 60%; HR: 0,70; PFS: 40% vs. 21%; HR: 0,56; ORR: 56% vs. 28%; CR: 12% vs. 5%). Közepes és rossz prognózis esetén mind az OS, mind a PFS és az ORR kedvezőbb volt a kombinációs karon. A PFS előnye konzisztensek voltak minden alcsoportban. Mellékhatások a vizsgálati kar 65%-ánál jelentkeztek, szemben a kontrollkar 54%-ával. Új típusú mellékhatást egyik karon sem észleltek (12).

A lenvatinib + pembrolizumab vs. lenvatinib + everolimus vs. sunitinib (CLEAR-307) egy háromkarú vizsgálat, amelyben a készítmények hatékonyságát vetették össze korábban kezelésben nem részesült, előrehaladott RCC-ben szenvedő betegeknél. A lenvatinib és pembrolizumab kombinációja mellett javult az OS (66% vs. 62%; HR: 0,72) és a PFS (23,9 vs. 9,2 hónap; HR: 0,42) is, prognosztikai besorolástól függetlenül. Az ORR 71% volt a vizsgálati, és 36% a kontrollkaron, a CR-arány 17% vs. 4%. Grade 3-4-es fokú nemkívánatos esemény a betegek 82%-ánál fordult elő a lenvatinib + pembrolizumab karon, míg a sunitinibkaron 72%-ánál. A lenvatinib + everolimus kombinációja mellett javult a PFS (15 vs. 9 hó; HR: 0,65), az ORR (54% vs. 36%) és a CR-arány is (10% vs. 4%), de az OS nem volt kedvezőbb (a medián értékeket nem érte el, HR: 1,15). Ebben a vizsgálatban is egyértelműen az ICI-TKI kombináció eredményessége mutatkozott meg (13).

A II. fázisú kabozantinib- (CABOSUN-) vizsgálatban a kabozantinibet sunitinibbel hasonlították össze a korábban nem kezelt közepes vagy magas kockázatú mRCC-ben szenvedő betegeknél. A vizsgálat szignifikáns PFS- (8,6 vs. 5,3 hó; HR: 0,48) és ORR- (20% vs. 9%) előnyt hozott, az OS

is kedvezőbbnek bizonyult, azonban statisztikailag nem volt szignifikáns (26,6 vs. 21,2 hó; HR: 0,80). Mellékhatások tekintetében a METEOR-vizsgálatban megfigyeltékhez hasonló eredményt mutatott (14).

A terápiaválasztás szempontjai

Közepes vagy rossz prognosztikai besorolás esetén – a terápiánai betegeknek az ICI-alapú kombinált kezelés javasolható a VEGFR-TKI-monoterápiával szemben. Hazánkban jelenleg az ipilimumab-nivolumab kombináció finanszírozott ebben az indikációban. Ha a beteg nem alkalmas ICI-terápiára, kabozantinib is opció lehet. A közepes prognózisú betegeknek a sunitinib és a pazopanib továbbra is választható terápiák, akár ICI-alkalmatlanság esetén, bár kisebb evidenciaszinttel, mint az immunkombinációk.

Azon betegeknek, akiknek tüneteket okozó csont- vagy máj-érintettségük van, gyors és kedvező tumorválasz miatt az optimális terápiaválasztás a nivolumab + kabozantinib (ORR 57%) vagy a lenvatinib + pembrolizumab (ORR 70%) kombináció lenne.

A kedvező kockázatú, tünetes és progrediáló betegek számára immunterápia-alapú kombinációk indítása javasolható lehetne, leginkább nivolumab + kabozantinib, lenvatinib + pembrolizumab, esetleg pembrolizumab + axitinib kombinációkban. Egyéb terápiás lehetőség továbbra is a VEGF-gátló-monoterápia (sunitinib, pazopanib) azon betegek részére, akik nem alkalmasak immunterápiára.

A kombinációk közvetlen összehasonlításának és e vizsgálatok hosszú távú követésének hiányában a terápia kiválasztása a toxicitási profilokon, a beteg általános állapotán, életkorán, a társbetegségeken és a preferenciákon (beleértve az életminőséget is), valamint az esetleges kezeléstől mentes intervallum lehetőségén (ipilimumab + nivolumab) alapul.

Másod- és többvonalas terápia

A nivolumab vs. everolimus (CheckMate 025) egy III. fázisú vizsgálat ccRCC-s betegek számára, amelyben az everolimus hatékonyságával hasonlították össze a nivolumabét másodvonalban. A vizsgálati karon az OS 5,4 hónap (HR: 0,73), az ORR 25% vs. 5% előnyt hozott, a PFS-ben nem volt szignifikáns különbség (0,2 hónapos előny; HR: 0,88). Grade 3-4-es mellékhatás 19% vs. 37% volt a nivolumabkar javára. A leggyakoribb mellékhatások: fáradékonyság (33%), hányinger (14%) és bőrvizketés (14%) (15).

A kabozantinib vs. everolimus (METEOR) – A kabozantinib törzskönyvezése másodvonalas, VEGFR-TKI utáni terápiként vesetumoroknál a III. fázisú METEOR-vizsgálat eredményei alapján történt. A vizsgálati készítményt kapó kar betegei számára mind a PFS- (medián 7,4 hó vs. 3,8 hó; HR: 0,51), mind az OS- (21,4 hó vs. 17,1 hó; HR: 0,70), mind az ORR- (17% vs. 3%) eredmények tekintetében hatékonyabbnak bizonyult a kabozantinibkezelés. A kabozantinib különösen értékes lehet csontmetasztázisokkal rendelkező betegek számára egy másodlagos elemzés alapján, amelyben a kabozantinib 4,7 hónappal javította a PFS-t, valamint 8,1 hónappal az OS-t az everolimusszal szemben. Ugyancsak kiemelten javasolható agyi áttétek esetén, mivel azok magas c-MET-expresszióval rendelkeznek, és potenciálisan

kedvezőbb kimenetelt eredményez a kabozantinib. Toxicitások tekintetében leggyakoribbak a hasmenés (74%), a fáradékonyság (56%), a hányinger (50%), a kéz-láb szindróma (42%) és a magas vérnyomás (37%) voltak. A kabozantinib tehát jobb klinikai kimeneteleket hozott az everolimushoz képest az előrehaladott RCC-ben, ezért törzskönyvezték másodvonalban (16).

Az axitinib vs. sorafenib (AXIS) egy III. fázisú vizsgálat, amelynek elsődleges végpontja a PFS volt, amelyben nyilvánvaló előnyt mutatott a kontrollkarhoz képest (10 vs. 6,5 hó; HR: 0,77). Az ORR 32% vs. 15%, azonban OS-ben nem volt szignifikáns különbség a két kar között. Második vonalban az axitinibkezelés elsődlegesen azoknak javasolt, akik nem alkalmasak nivolumabkezelésre, vagy akik számára a kabozantinibkezelés nem elérhető (17).

Lenvatinib + everolimus (Study 205) – További terápiás lehetőség a lenvatinib + everolimus kombináció, amelynek hatékonyságát egy II. fázisú vizsgálatban elemezték monoeverolimusszal és monolenvatinibbel szemben. A vizsgálati kombinációval 14,6 hónapos PFS-javulást sikerült elérni az 5,5 (everolimus) és a 7,4 hónappal (lenvatinib) szemben. Az OS-adatok is jobbnak bizonyultak, azonban statisztikailag nem szignifikánsak. Fontos kiemelni ezen vizsgálat magas grade 3-4 mellékhatásainak arányát (71% [komb.] vs. 50% [eve] vs. 79% [lenva]) (18).

A mRCC-s betegek másod- vagy többvonalas terápiajának kiválasztásában döntő szerepe van ez első/előző vonal terápiajának. Előzetes VEGF-gátlót követő progresszió után azoknak, akik nem kaptak immunterápiát, kabozantinib- vagy nivolumabterápia javasolt. Előzetesen ICI-vel kezelt betegek, akik korábban nem részesültek VEGF-gátló-kezelésben, TKI-kezelés javasolt: leginkább kabozantinib, vagy axitinib, pazopanib, sunitinib, esetleg lenvatinib + everolimusszal. Előzetesen ICI + VEGF-gátlóval kezelt betegek számára progresszió után célzott terápia javasolt: kabozantinib, axitinib, lenvatinib + everolimus, amelyben a beteg korábban még nem részesült. Az mTOR-inhibitorok monoterápiában már csak korlátozott szerepet játszanak az előrehaladott RCC-ben.

Következtetések

A műtétilag ellátott közepes és magas kockázatú, vagy szinkron metastasectomizált vesetumorok adjuváns kezelése pembrolizumabbal a standard ellátás része. Metasztatikus vagy előrehaladott esetben az első vonal tirozin-kinázgátlók helyét átveszik az immunkombinációs terápiák, amelyek közül hazánkban finanszírozottan egyelőre az ipilimumab-nivolumab érhető el közepes és rossz prognózisban, míg jó prognózisban a korábbi gold standard sunitinib és pazopanib. Másodvonalbeli kezelést az első vonalban alkalmazott terápia alapján választjuk: első vonal TKI után nivolumab, kabozantinib vagy axitinib. Harmad vagy többvonalban nivolumab, kabozantinib vagy everolimus alkalmazható két vonalbeli TKI után, ugyancsak egyedi kérelmezéssel. Immunkombinációs terápia után monotirozin-kináz-gátó adása javasolt, leginkább kabozantinib formájában, amely off-label indikációnak számít, esetleg kisebb evidenciával, sunitinib formájában.

Irodalom

1. EAU Guideline on Renal Cell Carcinoma.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 706-720.
3. Tannir NM, Pal SK, Atkins MB, et al. Second-line treatment landscape for renal cell carcinoma: a comprehensive review. *Oncologist* 2018; 23: 540-555.
4. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year follow-up. *J Urol* 1992 Oct; 148(4): 1247-8.
5. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. A prospective observational study of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) prior to initiation of systemic therapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl, abstr 4520).
6. Tang C, Msaouel P, Hara K, et al. Definitive radiotherapy in lieu of systemic therapy for oligometastatic renal cell carcinoma: a single-arm, single-centre, feasibility, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(12): 1732. Epub 2021 Oct 28.
7. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal carcinoma [KEYNOTE-564]: 30 month follow up analysis of multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 23: 1133-1144.
8. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *N Eng J Med* 2016; 375: 2246-2254.
9. Goebell PJ, Ivanyi P, Bedke J, et al. Consensus paper: current state of first- and second-line therapy in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2020; 16: 2307-2328.
10. 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* 2020; 5: e001079.
11. Rini BI, Plimack ER, STUS V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1116-1127.
12. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 829-841.
13. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1289-1300.
14. George DJ, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib for untreated patients with Advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk subgroup analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Oncologist* 2019 Nov; 24(11): 11497-1501.
15. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 2020 Sep 15; 126(18): 4156-4167.
16. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1814-1823.
17. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807): 1931-9.
18. 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* 2015 Nov; 16(15): 1473-1482.