

Az immunterápia helye az előrehaladott uroteliális daganatok első-, másod- és többvonalbeli kezelésében

GÉCZI LAJOS¹, DIENES TAMÁS¹, KÜRONYA ZSÓFIA¹, MARÁZ ANIKÓ², NAGYIVÁNYI KRISZTIÁN¹

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

Levelezési cím:

Dr. Géczy Lajos, Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. 7-9. Tel.: +36-1-224-8600, fax: +36-1-224-8620, e-mail: geczi.lajos@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2021. október 20.

Elfogadva:

2021. november 10.

A ciszplatinbázisú kemoterápia igazoltan hatékony az izominvazív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális daganatok kezelésében. Ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegek ellátásában a karboplatinbázisú, kevésbé hatékony terápia áll rendelkezésre. A kemoterápiás kezelésre alkalmatlan esetek döntő többségében csak tüneti kezelés volt alkalmazható. Az utóbbi időben a kezelési lehetőségek jelentősen megváltoztak a szisztémás immunterápia fejlődésével és bevezetésével. Összefoglaló közleményünkben bemutatjuk a jelentősebb klinikai vizsgálatok eredményeit, melyek várhatóan teljesen átalakítják jelenlegi gondolkodásunkat és új távlatokat nyitnak a lokálisan kiterjedt vagy metasztatikus uroteliális daganatok ellátásában. *Magy Onkol* 65:339–346, 2021

Kulcsszavak: húgyhólyagdaganat, immunterápia, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab

Cisplatin containing chemotherapy has proven benefit for muscle-invasive locally advanced and metastatic urothelial cancer. The carboplatin based combinations are less effective in these settings. In most cases for the platinum based chemotherapy ineligible patients only the best supportive care could be given. The treatment options have expanded in the past few years with the introduction of systemic immunotherapy with checkpoint inhibitors. We review the relevant clinical trials' data which can completely transform the treatment landscape of locally advanced or metastatic urothelial cancer.

*Géczy L, Dienes T, Küronya Z, Maráz A, Nagyiványi K. Immunotherapy in advanced urothelial cancer. *Magy Onkol* 65:339–346, 2021*

Keywords: bladder cancer, immunotherapy, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab

BEVEZETÉS

A nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2018-ban 4107 (férfi 2731, nő 1376) rosszindulatú húgyúti daganattal diagnosztizált beteget regisztráltak. A vesemedencéből 326, a húgyvezetékéből 169, a húgycsőből 63, húgyhólyagból 3549 indult ki (1). A húgyhólyagdaganatok kb. 95%-a az urotéliumhámából indul ki (átmeneti sejtes karcinóma). Az előrehaladott metasztatikus betegség esetén a húgyhólyagdaganat prognózisa a jelenlegi standard kezelés mellett változatlanul rossz, az 5 éves túlélés kevesebb mint 5–10% (2).

A lokálisan kiterjedt, irrezekábilis vagy metasztatikus uroteliális daganatok első vonalú standard kezelése jelenleg a kombinált kemoterápia. Ciszplatinkezelésre alkalmas esetekben ciszplatin vagy gemcitabin, ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegeknek karboplatin, gemcitabin kombináció alkalmazható (3, 4). Az irrezekábilis, lokálisan előrehaladott vagy áttétes daganatok, melyek lokális kezelésre alkalmatlanok, az összes uroteliális daganat kb. 20–25%-a. Ezen betegek 75%-a alkalmas platinaalapú kezelésre, 40% ciszplatin-, 35% karboplatin alapú kemoterápiára. A betegek 25%-a platinaalapú kezelésre alkalmatlan, kezelésük nem megoldott.

Jelenleg a ciszplatin alapú kombinációs kezeléssel az előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális daganatokban az objektív válaszarány (ORR) 40–50%, a medián teljes túlélés (OS) 14–15 hónap. A tartós terápiás válasz ritka. Az ORR és OS a karboplatin alapú kombinációk esetén szerényebb (2, 5). Az első vonalbeli kezelésre nem reagáló vagy recidiváló betegek másodvonalú kemoterápiájával az OS átlagosan 5–7 hónap, az ORR kb. 9% (6). Az Európában elfogadott vinflunin másodvonalú kezelés 2,6 hónapos túlélési előnyt jelent a legjobb tüneti kezeléssel szemben (7). Egyedi méltányossági kérelem (EMK) révén másodvonalú kezelésként Magyarországon paklitaxel vagy docetaxel alkalmazható. Új terápiás lehetőségre van szükség, melynek egyik formája az immunterápia. Jelen közleményünk ennek jelentősebb eredményeit mutatja be.

A LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT, IRREZEEKÁBILIS ÉS/VAGY METASZTATIKUS UROTELIÁLIS ROSSZINDULATÚ DAGANATOK ELSŐ VONALÚ IMMUNTERÁPIÁJA

Az FDA (Food and Drug Administration – amerikai gyógyszerfelügyeletért felelős hatóság) és EMA (Európai Gyógyszerügynökség) fázis II-es egykarú vizsgálatok eredményei alapján elfogadta a pembrolizumab- és az atezolizumab-monoterápia első vonalú alkalmazását a ciszplatinkezelésre alkalmatlan, PD-L1- (programozott sejthalál ligandum 1) pozitív esetekben. Az USA és Kanada a platinaalapú (karboplatin) kezelésre alkalmatlan betegek kezelésére, PD-L1-státusztól függetlenül javasolja az immunterápiát előrehaladott, irrezekábilis és/vagy metasztatikus uroteliális daganatok kezelésére.

KEYNOTE-052

A KEYNOTE-052 fázis II-es klinikai vizsgálatban 370, ciszplatinkezelésre alkalmatlan, lokálisan kiterjedt, irrezekábilis vagy metasztatikus uroteliális daganatos beteg első

vonalon pembrolizumab- (PD-1-ellenes monoklonális IgG4 ellenanyag, 200 mg/3 hetente iv.) kezelést kapott. Az elsődleges végpont (RECIST 1.1 szerint, a független értékelők által meghatározott) az ORR, a másodlagos végpontok az OS, a terápiás válasz időtartama (DOR) és biztonságosság voltak. A végpontokat a PD-L1-expresszió (CPS \geq 10 vagy CPS $<$ 10 – combined positive score) szerint is értékelték (8).

A 2021-es ASCO-kongresszuson 56,3 hónapos betegkövetés adatait mutatták be. Az ORR 28,9%, CPS szerint 47,3% (CPS \geq 10) és 20,7% (CPS $<$ 10) volt. A DOR 33,4 hónap, CPS $<$ 10 esetén 21,0 hónap lett, CPS \geq 10 esetén még nem érte el a mediánt. Az OS 11,3 hónap, CPS szerint 18,3 (CPS \geq 10) és 9,7 (CPS $<$ 10) hónap volt a teljes populációra vonatkoztatva. Komplet remisszió (CR) esetén az OS még nem volt értékelhető (8 beteg), részleges válasz (PR) esetén (45 beteg) 35,9 hónap lett. A pembrolizumabkezelés során a szokásos mellékhatásprofil észlelték, a vizsgálat kapcsán eddig nem ismert, új mellékhatás nem jelentkezett. Súlyos, kezeléssel kapcsolatos mellékhatás miatt az esetek 4,3%-ában kellett a kúrát felfüggeszteni.

A hosszabb betegkövetés megerősítette a ciszplatinkezelésre alkalmatlan, lokálisan kiterjedt, irrezekábilis vagy metasztatikus uroteliális daganatos betegeknél az első vonalú pembrolizumabkezelésének biztonságosságát és hatékonyságát magas CPS \geq 10 érték esetén. Azonban a CPS-értéktől függetlenül észleltek teljes és részleges tumorválaszt, az OS lényegesen nem különbözött CR és PR esetén, ami arra utal, hogy a CPS-érték meghatározása önmagában nem alkalmas a legmegfelelőbb betegcsoport kiválasztására, további molekuláris vizsgálatok szükségesek a valóban alkalmas célcsoport jellemzésére (9).

IMvigor130

Az IMvigor130 fázis III-as, multicentrikus, háromkarú, randomizált nemzetközi vizsgálatban a lokálisan kiterjedt, irrezekábilis vagy áttétes uroteliális daganatos betegek atezolizumab (451 beteg, 1200 mg iv. 3 hetente) plusz standard kemoterápiát (gemcitabin plusz ciszplatin vagy gemcitabin plusz karboplatin), atezolizumab-monoterápiát (362 beteg), vagy placebo plusz standard kemoterápiát (400 beteg) kaptak, első vonalon. Az atezolizumab humanizált anti-PD-L1 monoklonális IgG1 ellenanyag, mely gátolja a PD-L1 és PD-1 interakcióját.

A ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegek aránya a vizsgálati csoportok szerint 58%, 53% és 56% volt. Az elsődleges végpont a PFS (progression-free survival – progressziómentes túlélés) és OS voltak az atezolizumab plusz kemoterápia vs. kemoterápia, valamint az OS az atezolizumab és placebo plusz standard kemoterápia között. Másodlagos végpontok az ORR, a DOR és a biztonságosság voltak. A vizsgálat elsődleges értékelése 11,8 hónapos átlagos betegkövetés mellett történt. Az egész betegpopulációra vonatkoztatva a PFS 8,2 vs. 6,3 (p=0,007), az OS 16,0 vs. 13,4 (p=0,027) hónap volt az atezolizumab és kemoterápia kombináció vs. standard

kemoterápiás karokon. A különbség minden kiválasztott alcsoportban megfigyelhető volt. Az ORR a vizsgálati csoportok szerint 47%, 23% és 44%, a CR 13%, 6% és 7% lett, a DOR 8,5, még nem értékelhető és 7,6 hónap volt.

Az atezolizumab és a standard kemoterápia kombináció szignifikánsan nagyobb PFS- és numerikusan jobb, de nem szignifikáns OS-eredménye, a CR megduplázódása az atezolizumab plusz kemoterápia vs. kemoterápia esetében biztató adat a kombináció első vonalban történő alkalmazására. További betegkövetés szükséges a végleges OS-adatok eléréséhez.

Az atezolizumab-monoterápia és standard kemoterápia esetén az OS 15,7 és 13,1 hónap volt, alacsony PD-L1-érték esetén (IC0/1) 13,5 és 12,9 hónap lett, magas PD-L1-score (IC2/3) esetében az atezolizumabkaron még a mediánt sem érték el, a standard kemoterápiával kezelteknél 17,8 hónap volt.

Grade 3-4 fokozatú mellékhatások előfordulása 81%, 15%, 81%, kezelés felfüggesztését igénylő mellékhatások gyakorisága 43%, 6%, 34% volt. A vizsgálatban előforduló mellékhatások a már ismert mellékhatásoknak megfelelőek voltak, újabb mellékhatást nem észleltek.

A vizsgálat megerősítette a korábbi fázis II-es vizsgálat eredményét, azaz a ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegeknél az atezolizumab első vonalban történő alkalmazásának létjogosultságát, valamint az immunterápia kedvezőbb mellékhatásprofilját és az életminőségre gyakorolt kedvezőbb hatását (10).

KEYNOTE-361

A KEYNOTE-361 randomizált, nyílt, háromkarú fázis III-as, multicentrikus nemzetközi vizsgálatba lokálisan kiterjedt, irrezekábilis vagy áttétes uroteliális ($\geq 50\%$) karcinómás betegeket választottak be, akik még korábban nem kaptak szisztémás kezelést. A betegek első vonalban pembrolizumab és standard platinaalapú (gemcitabin plusz ciszplatin vagy gemcitabin plusz karboplatin) kemoterápiát (351 beteg), pembrolizumab-monoterápiát (307 beteg) vagy standard platinaalapú kemoterápiát (352 beteg) kaptak. Összehasonlítva a pembrolizumab vs. pembrolizumab plusz kemoterápiás karokat (független központi értékelést alkalmazva) az elsődleges végpont a PFS, további elsődleges (kettős) végpont az OS voltak. Összehasonlították továbbá a pembrolizumab vs. kemoterápia eredményességét CPS-től független és CPS-pozitív (legalább 10) esetekben. Másodlagos végpontok az ORR, a DOR és a biztonságosság voltak.

A pembrolizumab plusz kemoterápiás csoportban az átlagos PFS 8,3 hónap volt, a kemoterápiás csoportban 7,1 hónap lett, 31,7 hónap átlagos betegkövetés mellett. A pembrolizumab hozzáadása az első vonalú platinaalapú kemoterápiához szignifikánsan nem javította a PFS értékét a központi értékelés és a vizsgálók értékelése alapján (8,3 hónap vs. 6,5 hónap). Az OS 17,0 hónap volt a pembrolizumab plusz kemoterápia, 14,3 hónap a kemoterápiás karon.

A pembrolizumab hozzáadása az első vonalú platinaalapú kemoterápiához szignifikánsan nem javította az OS-értéket a teljes populációra vonatkozóan. Az OS pembrolizumab vs. kemoterápia esetén CPS-pozitív esetekben 16,1 vs. 15,2 hónap lett, CPS-től függetlenül 15,6 vs. 14,3 hónap volt.

Karboplatinkezelésre alkalmas és CPS-pozitív esetekben alkalmazott pembrolizumab-monoterápia OS-eredménye 15,6 hónap, kemoterápia esetén 13,5 hónap volt. A pembrolizumab-monoterápia ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegcsoportban a CPS-től függetlenül vizsgálva hatékonyak bizonyult (OS 14,6 vs. 12,3 hónap). Az ORR 55% lett a pembrolizumab plusz kemoterápia, 30% pembrolizumab-monoterápia, 45% kemoterápia alkalmazása esetén a teljes populációra vonatkoztatva. A DOR 8,5, 28,2 és 6,2 hónap volt. CPS-pozitív esetekben az ORR-értékek 58%, 32% és 47% lettek, a DOR 13,0, 35,0 és 7,3 hónap volt (11).

A KEYNOTE-361 vizsgálat eredményei alapján a pembrolizumab, platinaalapú kemoterápiás kezeléssel kombinálva, kezeletlen, irrezekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális daganatos betegek első vonalú kezelésére jelenleg nem javasolható. A molekuláris patológiai vizsgálatok eredményeit 2022 februárjában a GU ASCO-n mutatják be.

DANUBE

A DANUBE fázis III-as nyílt, háromkarú, randomizált, kontrollált, multicentrikus nemzetközi vizsgálatban kezeletlen irrezekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális daganatos betegek (ECOG 0-1) durvalumab (346 beteg, 1500 mg 4 hetente iv.) vagy kombinált durvalumab plusz tremelimumab (342 beteg, durvalumab 1500 mg iv. 4 hetente plusz tremelimumab 75 mg iv. 4 hetente maximum 4 alkalommal, majd durvalumab fenntartó kezelés, 1500 mg 4 hetente iv.) vagy standard kemoterápiás (344 beteg, gemcitabin plusz ciszplatin vagy gemcitabin plusz karboplatin, maximum 4-6 ciklus) kezelést kaptak.

A durvalumab IgG1 anti-PD-L1, a tremelimumab anti-CTLA4 monoklonális ellenanyag. A vizsgálat elsődleges végpontja az OS összehasonlítása volt PD-L1-pozitív esetekben a durvalumab-monoterápia és a standard kemoterápia, valamint a teljes vizsgálati csoportban, a durvalumab plusz tremelimumab kombináció és a standard kemoterápia között. Másodlagos OS-végpontok a teljes betegpopulációban a durvalumab vs. kemoterápia, a PD-L1-negatív esetekben a durvalumab plusz tremelimumab vs. kemoterápia, a ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegcsoportban a durvalumab-monoterápia vs. kemoterápia, a PD-L1-pozitív betegeknél a durvalumab, tremelimumab kombináció vs. kemoterápia voltak. További, klinikailag jelentős másodlagos végpontok a PFS és az ORR voltak.

Átlagos 41,2 hónap betegkövetési idő mellett, a vizsgálat az elsődleges végpontok tekintetében negatív eredménnyel zárult. A PD-L1-pozitív betegeknél az OS durvalumab-monoterápia esetén 14,4 hónap, a kemoterápia-csoportban 12,1

hónap lett. A teljes vizsgálati populációban a durvalumab plusz tremelimumab kombináció (15,1 hónap) és kemoterápia (12,1 hónap) OS-értékei jelentősen nem különböztek.

A ciszplatinkezelésre alkalmas vagy alkalmatlan alcsoportokban egyaránt, valamint a teljes betegpopuláció és a PD-L1-pozitív esetek vonatkozásában is, az OS mindhárom vizsgálati karon hasonló volt. Valamennyi beteget figyelembe véve, a durvalumab-monoterápia OS-értéke 13,2 hónap (HR: 0,99 a kemoterápiához hasonlítva), a PD-L1-pozitív csoportban a durvalumab plusz tremelimumab OS-értéke 17,9 hónap (HR: 0,74 a kemoterápiához viszonyítva) lett. A teljes populációban mért PFS-értékek: 2,3 hónap a durvalumab-, 3,7 hónap a durvalumab plusz tremelimumab, 6,7 hónap a kemoterápia-karon. PD-L1-pozitív betegeknél a PFS 2,4 hónap volt a durvalumab-, 4,1 hónap a durvalumab plusz tremelimumab és 5,6 hónap a kemoterápia-karon. Az ORR 26% lett a durvalumab-, 36% a durvalumab plusz tremelimumab és 49% a kemoterápia-karon. PD-L1-pozitív esetekben ugyanezek az értékek 28%, 47% és 48% voltak. Az ORR a ciszplatinkezelésre alkalmas és alkalmatlan betegek esetén hasonlóan mutatkozott. A durvalumabbal, a durvalumab plusz tremelimumabbal és a kemoterápiával kezeltéknél a nemkívánatos események aránya 56%, 75% és 90%, a súlyosabb (Gr 3–4) mellékhatások gyakorisága 14%, 60% és 27% volt. Nemkívánatos események miatt a kezelést az esetek 12%, 24% és 17%-ában kellett felfüggeszteni. A kezelése során észlelt speciális, szteroidkezelést igénylő mellékhatás 11%, 26% és 1%-ban fordult elő.

A DANUBE klinikai vizsgálat eredményei alapján a durvalumab-monoterápia, valamint a durvalumab plusz tremelimumab immunterápiás kombináció kezeletlen, irrezekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális daganatos betegek első vonalú kezelésére nem javasolható. A vizsgálatban további genetikai vizsgálatokat végeznek a megfelelő betegcsoportok szelektálására [12].

JAVELIN Bladder 100

A JAVELIN Bladder 100 fázis III-as, multicentrikus, nemzetközi, randomizált klinikai vizsgálatban az avelumab hatékonyságát vizsgálták kemoterápiával kombinálva irrezekábilis, lokálisan előrehaladott vagy áttétes uroteliális daganatos betegeknél, első vonalbeli indikációban. A betegek 4–6 ciklus ciszplatint plusz gemcitabin vagy karboplatin plusz gemcitabin kezelést kaptak. Ezt követően, amennyiben progressziót nem észleltek, a betegeket legjobb tüneti kezelés (BSC) plusz avelumab (350 beteg, 10 mg/ttkg/2 hét), vagy BSC (350 beteg) fenntartó kezelésre randomizálták.

Az avelumab humanizált PD-L1-ellenes IgG1 monoklonális ellenanyag. Az elsődleges végpont a teljes vizsgálati betegcsoportban mért OS volt, amit a PD-L1-pozitív csoportban külön is értékelték. Másodlagos végpontok a PFS, az ORR, a terápiás válasz kialakulásának ideje (TTP), a DOR és a biztonságosság voltak. Beválasztási kritériumok a következők voltak: szövettannal igazolt lokálisan előrehaladott, irrezekábilis vagy áttétes uroteliális daganat, RECIST

1.1 szerint mérhető elváltozás, progresszió hiánya 4–6 kemoterápiás kezelést követően, kemoterápiát követő 4–10 hét terápiás intervallum, ECOG 0–1, adekvát hematológiai, vese- és májfunkciók. Fő kizárási kritérium volt az előzetes immunterápia, 12 hónapon belül alkalmazott adjuváns vagy neoadjuváns kezelés, valamint ha immunterápia a szakma szabályai szerint nem volt alkalmazható.

A randomizációt követő egy év után a teljes túlélés 71,3% és 58,4%, az átlagos OS 21,4 vs. 14,3 hónap volt a fenntartó avelumabkezelés mellett. Az avelumab 31%-kal csökkentette a halálozás rizikóját a BSC kezeléshez képest. A PD-L1-pozitív betegeknél ezek a paraméterek hasonlóan alakultak, 79,1% vs. 60,4% és 18,8 vs. 13,7 hónap. A PFS is hosszabb volt az avelumabkaron, 3,7 vs. 2,0 hónap, PD-L1-pozitív betegeknél 5,7 vs. 2,1 hónap, PD-L1-negatív esetben 3,0 vs. 1,8 hónap.

Az avelumabkezelésben részesülőknél a nemkívánatos események aránya 77,3%, BSC kezelésnél 77,7% volt. Súlyosabb (Gr 3–4) mellékhatást az avelumabkezelés során 47,4%-ban, BSC esetén 25,2%-ban észleltek. Az avelumabkezelést 9,6%-ban kellett abbahagyni nemkívánatos esemény miatt. Immunológiai grade 3 mellékhatások előfordulása az avelumabkaron 7% volt. A kezelés átlagos időtartama 24,8 vs. 13,1 hét volt. Az avelumabkaron annak ellenére jobb volt a túlélés, hogy a BSC karon gyakrabban alkalmaztak további kezeléseket, beleértve az immunterápiát is [13].

A nemzetközi irányelvek (NCCN, ESMO, EAU) egyaránt javasolják a fenntartó avelumabkezelést, mint standard terápiát azoknál a lokálisan kiterjedt, irrezekábilis vagy metasztatikus uroteliális daganatban szenvedő betegeknél, akiknél az első vonalbeli kemoterápiás kezelését követően CR, PR vagy SD alakult ki, a PD-L1-expressziótól függetlenül.

NILE

A NILE fázis III-as, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, háromkarú vizsgálatba 1434 lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális karcinómás beteget vontak be. A betegek első vonalban durvalumab plusz standard kemoterápia vagy durvalumab plusz tremelimumab plusz standard kemoterápia vagy placebo plusz standard kemoterápiás kezelést kapnak. Az elsődleges végpont az OS a vizsgálati karok között. A betegek beválasztása a vizsgálatba már megtörtént, részleges értékelése a jövő évben várható [14].

CheckMate 901

A CheckMate 901 fázis III-as, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, háromkarú vizsgálat 690, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális karcinómás, kemoterápia-naiv, kezeletlen beteg bevonásával történt. A betegek ipilimumab plusz nivolumab, vagy nivolumab plusz standard kemoterápia, vagy standard kemoterápia karra kerültek. Az elsődleges végpont a PFS és OS voltak a ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegcsoportokban, másodlagos végpontokként a PFS-t és OS-t jelölték ki a teljes betegpopulációra vonatkozóan. A vizsgálat kiértékelése folyamatban van [15].

EV-302

Az EV-302 háromkarú klinikai vizsgálatban lokálisan előrehaladott, irrezekábilis vagy metasztatikus uroteliális karcinómás, platinakezelésre alkalmas betegek első vonalbeli kezelésként alkalmazott enfortumab vedotin plusz pembrolizumab vs. enfortumab vedotin plusz pembrolizumab plusz standard kemoterápia vs. standard kemoterápia összehasonlítása történik [16].

A LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT, IRREZEKÁBILIS ÉS/VAGY METASZTATIKUS UROTELIÁLIS ROSSZINDULATÚ DAGANATOK MÁSODVONALÚ IMMUNTERÁPIÁJA

KEYNOTE-045

A KEYNOTE-045 fázis III-as nemzetközi, randomizált, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban a második vonalban alkalmazott pembrolizumabkezelést hasonlították össze a vizsgáló által választott kemoterápiás (docetaxel, paklitaxel vagy vinflunin) kezeléssel. A második köztes értékelésnél jelentős túlélési előnyt és kedvezőbb mellékhatásprofilot észleltek az immunterápiás karon. Az életminőségi mutatók is kedvezőbben alakultak ebben az esetben. A vizsgálat újabb eredményeit 27,7 hónapos átlagos betegkövetést követően az ASCO 2020-as kongresszusán mutatták be.

A vizsgálat során 270 beteg pembrolizumab- (200 mg iv. 3 hetente), 272 beteg kemoterápiás kezelésben részesült (3 hetente 175 mg/m² iv. paklitaxel, vagy 3 hetente 75 mg/m² iv. docetaxel vagy 3 hetente 320 mg/m² iv. vinflunin). Az elsődleges végpontok az OS és a PFS, másodlagos végpontok az ORR, a DOR és a biztonságosság voltak. Az átlagos OS 10,1 hónap volt a pembrolizumab-, 7,3 hónap a kemoterápiás karon (HR: 0,70, p<0,001). Az egyéves OS 44,2% vs. 29,8%, a kétéves túlélés 26,9% vs. 14,3% volt. A másodvonali pembrolizumabkezelés OS-előnye valamennyi alcsoportban jelentősnek bizonyult, függetlenül a PD-L1-expressziótól, a rizikóbeosztástól, a viszcerális vagy hepatikus áttétek jelenlététől. A PFS a két csoportban (2,1 vs. 3,3 hónap) szignifikánsan nem különbözött. Az immunterápiás karon a PFS 24 hónapnál 12,4% volt, a kemoterápiával kezelt esetekben mindössze 3,0%. A túlélést jelentősen befolyásolta, hogy a kemoterápiát követő progresszióban a betegek immunkezelést kaphattak (crossover lehetősége). A terápiás válasz is a pembrolizumabkaron bizonyult jobbnak: ORR 21,1% vs. 11,0% (CR 9,3% vs. 2,9%, PR 11,9% vs. 8,1%), CPS \geq 10 score esetén 20,3% vs. 6,7%. Az OS hosszabb volt CR és PR esetén a pembrolizumabkaron (középtérteket még nem érték el vs. 16,4 hónap), mint a kemoterápia esetén, a PFS-adatok is hasonlóan alakultak. A DOR szintén hosszabb volt az immunterápiás karon (középtérteket még nem érték el vs. 4,4 hónap). Kezeléssel kapcsolatos összes (90,6% vs. 62,0%), súlyos (22,4% vs. 12,0%), valamint a kezelés felfüggesztését szükségessé tevő mellékhatás (12,0% vs. 6,8%) pembrolizumabkezelés során ritkábban fordult elő.

A KEYNOTE-045 klinikai vizsgálat 27,7 hónapos betegkövetést követően megerősítette azokat a korai eredményeket, melyek szerint a pembrolizumab-immunterápia

– a PD-L1-expressziótól függetlenül – hatékonyan és biztonságosan alkalmazható előrehaladott uroteliális karcinóma platinabázisú kemoterápiás kezelését követő progresszióban [17].

IMvigor211

Az IMvigor211 fázis III-as vizsgálatba 931 beteget választottak be, akiknek a betegsége a korábbi ciszplatinbázisú kezelés alatt vagy azt követően progrediált. A betegek randomizáltak atezolizumab- (1200 mg iv. 3 hetente) vagy kemoterápiás (vinflunin, paklitaxel vagy docetaxel) kezelést kaptak. Az immunterápiás és kemoterápiás kezelés OS-értékei között statisztikailag nem volt szignifikáns eltérés. Az ORR 15,9 vs. 8,3 hónap, a DOR 21,7 vs. 7,4 hónap volt az atezolizumab-, illetve a kemoterápiás karon 17,3 hónapos betegkövetést követően. Az ORR jobb volt a magasabb PD-L1-expressziót mutató daganatok esetében. Immunterápia esetén a súlyos mellékhatás előfordulása [20% vs. 43%] és a mellékhatások miatti kezelésfelfüggesztések száma [7% vs. 18%] alacsonyabb volt [18].

A vizsgálat megerősítette az atezolizumab helyét előrehaladott, irrezekábilis vagy metasztatikus uroteliális karcinómás betegek másodvonali kezelésekként platinabázisú kezelést követő progresszióban.

JAVELIN Solid Tumor

A JAVELIN Solid Tumor fázis I-es vizsgálatban különböző kiindulású, előrehaladott szolid tumoros betegeket vizsgáltak. Platinakezelés után progrediáló, 44 metasztatikus uroteliális daganatos betegnél alkalmazott avelumabkezelés biztató tumorelles hatékonyságot igazolt, biztonságos alkalmazhatóság mellett. A kezdeti és kiterjesztett nemzetközi, multicentrikus vizsgálatban összesen 249, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus beteget kezeltek, akik legalább egy platinabázisú kezelést követően progrediáltak, vagy ciszplatinkezelésre alkalmatlanok voltak. Az avelumabkezelést 2 hetente, 10 mg/kg dózisban alkalmazták. Az átlagos betegkövetési idő 9,9 hónap volt. A 161 platinával kezelt betegnél a független értékelés alapján, legalább 6 hónapos betegkövetés mellett 17%-os ORR-t (CR 6% és PR 11%) észleltek. A terápiás válasz a rossz klinikai prognosztikai faktoroktól függetlenül minden alcsoportban megfigyelhető volt (kivéve a Bellmunt 2 és 3 score-t), kisebb tumorterhelés esetén nagyobbak tűnt. A betegségkontroll-ráta (DCR) 40% volt, a betegek 22%-ánál 30%-nál nagyobb tumorméret-csökkenést figyeltek meg. A terápiás válasz megjelenéséig eltelt átlagos idő 11,4 hét volt, a DOR még nem volt megítélhető. Az OS 6,3 hét volt (PD-L1-pozitív csoportban 11,9, PD-L1-negatív csoportban 6,2), az OS 6,5 hónap (PD-L1-pozitív csoportban 8,2, PD-L1-negatív csoportban 6,2). Hat hónapnál a betegek 53%-a még életben volt. Másodvonali kemoterápiánál az OS 5–7 hónap, az ORR mindössze kb. 9%. Bármilyen mellékhatás 98%-os, kezeléssel kapcsolatos mellékhatás 67%-os, súlyos mellékhatás 47%-os, kezelés végleges felfüggesztéséhez vezető mellékhatás 6%-os gyakorisággal fordult elő [6].

CheckMate 275

A CheckMate 275 multicentrikus, egykarú, fázis II-es vizsgálatban 270, platinakezelésre rezisztens, előrehaladott, nem reszekálható vagy metasztatikus beteg 3 mg/kg nivolumabkezelést kapott 2 hetente a progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig, vagy egyéb, a vizsgálatban meghatározott ideig. Kizáró körülmény volt az aktív agyi áttét, 3 éven belüli egyéb rosszindulatú daganatos betegség, autoimmun betegség, immunszuppresszív kezelés vagy korábbi immunterápia. Az elsődleges végpontok a teljes betegcsoportra vonatkoztatott (RECIST 1.1, független értékelőcsoport) ORR és a DOR voltak, másodlagos végpontként a PD-L1-expresszió szerint meghatározott OS-t, PFS-t, valamint a biztonságosságot jelölték meg. Az első kiértékelés minimum 6 hónapos betegkövetést követően történt, jelenleg minimum 33,7 hónapos betegkövetés adatait ismertetjük.

Hosszabb betegkövetés után az ORR 20,8%, PD-L1-expresszió szerint 16,4% (PD-L1<1%), 25,8% (PD-L1>1%), 16,0% (PD-L1<5%) és 31,1% (PD-L1>5%). CR 6,7%-ban, PR 14,1%-ban alakult ki, az átlagos DOR 20,3 hónap, a PFS 1,9 hónap volt, a PD-L1-expressziótól független. Az OS a teljes populációra vonatkoztatva 8,6 hónap, PD-L1-expresszió szerint 6,6 (PD-L1<1%), és 11,9 (PD-L1>1%), hónap lett. Magasabb PD-L1-értéknél nem különbözött. A vizsgálat során mellékhatások miatt dóziscsökkentésre nem, ciklushalasztásra lehetőség volt. Grade 3-4 mellékhatás 24,8%-os gyakorisággal fordult elő, mellékhatások miatt a kezelést az esetek 10%-ában kellett felfüggeszteni [19].

ÖSSZEFOGLALÁS

Az immunterápia a lokálisan kiterjedt, irrezekábilis vagy metasztatikus uroteliális daganatok fontos kezelésévé vált. Az immunterápia és a standard kemoterápia kombinálása az OS tekintetében még nem igazolt nagyobb hatékonyságot a standard kemoterápiával szemben. Ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegek esetében, magas PD-L1-expresszió esetén, az immunterápia a karboplatin-gemcitabin kombináció hatékony alternatívája lehet.

Uroteliális karcinómában a PD-L1-érték, valamint a PD-L1- és PD-1-ellenes kezelés hatékonysága közötti összefüggés bizonytalan, a klinikai vizsgálatok eredményei egymással nehezen összehasonlíthatók. Egyes vizsgálatokban az eredmények

a PD-L1-értékkel összefüggésbe hozhatók, más vizsgálatokban nem. Ezt magyarázza részben a PD-L1-expresszió meghatározására használt különböző immunhisztokémiai módszerek alkalmazása. Avelumabkezeléskor Dako 73-10, durvalumab esetén Ventana SP263, atezolizumab alkalmazásakor Ventana SP142, a nivolumab vizsgálatában Dako 28,8, míg pembrolizumab esetén Dako 22C3 immunhisztokémiai módszert használnak [20–22]. Minden vizsgálat más diagnosztikus pozitív értéket határoz meg, bizonyos vizsgálat a tumorsejten, másik az immunsejten, míg egy harmadik mindkettőn méri a PD-L1-expresszió jelenlétét. A mérést befolyásolja még a PD-L1-expresszió dinamikus változása, a tumor heterogenitása, a vizsgálati archivált anyag mennyisége és minősége, valamint maga a vizsgálati módszer.

Az immunterápiára alkalmas optimális betegcsoport kiválasztása a vizsgálatokba jelenleg nem megoldott. A PD-L1-festődés, a tumorban észlelt mutációk mennyisége, molekuláris genetikai vizsgálatok, a daganat génexpressziós molekuláris altípusai, a tumort infiltráló limfociták, a tumor mikroökönyezete és a hatékonyság összefüggése jelenleg is a kutatások tárgyát képezik.

A platinaalapú kezelésre nem alkalmas betegek standard kezelése még nem megoldott, további vizsgálatok szükségesek. Platinaalapú kezelésre nem alkalmas betegek esetében új terápiás lehetőséget jelenthetnek a célzott terápiás modalitások. A fibroblaszt növekedési faktor receptor (FGFR) genetikai alterációi új célzott kezelési lehetőséget jelentenek ebben a betegcsoportban, ami az immunterápiával kombinálva további előrelépést eredményezhet. A NORSE fázis II-es vizsgálat a ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegek első vonalban alkalmazott erdafitinib és cetrelimab kombinációs kezelésének hatékonyságát vizsgálta, az ORR 68% (CR 21%, PR 47%) az erdafitinibkezelés ORR 33% (CR 6%, PR 38%) értékével szemben [23]. Hasonló vizsgálatok a FORT-2 (regoratinib plusz atezolizumab vs. atezolizumab) és FIGH 205 (pemigatinib plusz pembrolizumab vs. pembrolizumab, vs. standard kemoterápia).

Az immunterápia hatékonyságát adjuváns, neoadjuváns indikációkban vagy radioterápiával kombináltan számos korai tanulmányban vizsgálták, részeredmények rendelkezésre állnak, de ezek a mindennapi kezelési algoritmust jelenleg nem befolyásolják [24, 25]. További betegkövetés és nagyobb számú, fázis III-as vizsgálatok eredményei szükségesek a végleges eredmények értékeléséhez.

IRODALOM

1. Nemzeti Rákregiszter 2018. – <https://onkol.hu/nemzeti-rakregiszter/>
2. Géczi L. Az invazív húgyhólyagdaganatok korszerű kemoterápiás kezelése. *Magy Onkol* 51:133–138, 2007
3. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 12:211–214, 2011
4. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer „unfit” for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 29:2432–2438, 2011
5. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in

advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 18:3068–3077, 2000

6. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 19:51–64, 2018
7. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 27:4454–4461, 2009
8. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or met-

astatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18:1483–1492, 2017

9. O'Donnell PH, Balar AV, Vuky J, et al. First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial cancer (UC): Response and survival results up to five years from the KEYNOTE-052 phase 2 study. *J Clin Oncol* 39(15_suppl):4508, 2021

10. Galsky MD, Arijá JÁA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. IMvigor130 Study Group. *Lancet* 395:1547–1557, 2020

11. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:931–945, 2021

12. Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:1574–1588, 2020

13. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 383:1218–1230, 2020

14. Galsky MD, Necchi A, Sridhar SS, et al. A phase III, randomized, open-label, multicenter, global study of first-line durvalumab plus standard of care (SoC) chemotherapy and durvalumab plus tremelimumab, and SoC chemotherapy versus SoC chemotherapy alone in unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer (NILE). *J Clin Oncol* 39(6_suppl):TP5504, 2021

15. Galsky MD, Powles T, Li S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of nivolumab plus ipilimumab or standard of care (SOC) versus SOC alone in patients (pts) with previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC; CheckMate 901). *J Clin Oncol* 36(6_suppl):TP5539, 2018

16. van der Heijden MS, Gupta S, Galsky MD, et al. Study EV-302: A 3-arm,

open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin plus pembrolizumab and/or chemotherapy, versus chemotherapy alone, in untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Ann Oncol* 31(Suppl 4):S605–S606

17. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol* 30:970–976, 2019

18. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 391:748–757, 2018

19. Galsky MD, Saci A, Szabo PM, et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. *Clin Cancer Res* 26:5120–5128, 2020

20. Lopez-Beltran A, Cimadamore A, Blanca et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer. *Cancers (Basel)* 13:131, 2021

21. Aurilio G, Cimadamore A, Lopez-Beltran A, et al. Narrative review: update on immunotherapy and pathological features in patients with bladder cancer. *Transl Androl Urol* 10:1521–1529, 2021

22. Rhea LP, Mendez-Martí S, Kim D, et al. Role of immunotherapy in bladder cancer. *Cancer Treat Res Commun* 26:100296, 2021

23. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2021/esmo-2021-bladder-cancer/132175-esmo-2021-invited-discussant-the-phase-2-norse-trial.html>

24. Rey-Cárdenas M, Guerrero-Ramos F, Gómez de Liaño Lista A, et al. Recent advances in neoadjuvant immunotherapy for urothelial bladder cancer: What to expect in the near future. *Cancer Treat Rev* 93:102142, 2021

25. Gartrell BA, He T, Sharma J, Sonpavde G. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 35:678–686, 2017