

Uroteliális daganatok célzott kezelésének előremutató irányai

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 György u. 7–9. Tel.: 224-8600/3601,
e-mail-cím: kuronyaz@gmail.com

Közlésre érkezett:

2021. október 20.

Elfogadva:

2021. november 15.

Az inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális daganatok standard terápiája a platinaalapú kemoterápia. Bár a kezdeti válaszarány a kombinált kemoterápiás kezelések alkalmazásával igen magas, az átlagos túlélés körülbelül 15 hónap. Másodvonásban alkalmazott kemoterápiás kezelések szerény klinikai haszonnal és toxicitással jártak, az áttörést az ellenőrzőpont-gátló immunterápiák bevezetése hozta meg. Kemoterápia és immunterápia után harmadvonásban jelenleg nincs elfogadott standard kezelés. Az eddig rendelkezésre álló két fázis II-es és egy fázis III-as vizsgálat eredményei alapján, harmadvonásban új irány lehet a célzott kezelések alkalmazása. Összefoglalónk célja ezen klinikai vizsgálatok bemutatása, illetve szeretnénk felhívni a figyelmet a jövőben várható ígéretes célzott terápiákra is. *Magy Onkol* 65:348–353, 2021

Kulcsszavak: metasztatikus uroteliális daganat, célzott kezelés, erdafitinib, enfortumab vedotin, sacituzumab govitecan

Platinum-based chemotherapy is the standard therapy for inoperable, locally advanced, or metastatic urothelial tumors. Although the initial response rate with combination chemotherapy is very high, the median survival is approximately 15 months. Secondary chemotherapy has had modest clinical benefit and toxicity, with the breakthrough coming from the introduction of checkpoint inhibitory immunotherapies. After chemotherapy and immunotherapy, there is currently no accepted standard of care in the third line. Based on the results of the two phase II and one phase III studies available so far, the use of targeted treatments in tertiary treatment may be a new direction. The purpose of our review is to present these clinical trials, and we would also like to draw attention to promising targeted therapies in the future.

*Küronya Z, Biró K, Géczi L, Maráz A. Forward directions for targeted treatment of urothelial tumors. *Magy Onkol* 65:348–353, 2021*

Keywords: metastatic urothelial tumor, targeted treatment, erdafitinib, enfortumab vedotin, sacituzumab govitecan

BEVEZETÉS

A vizeletelvezető és -tároló rendszert az urotélium (átmeneti vagy tranzicionális hám) béleli. A különböző szakaszokból (vesemedence, uréter, húgyhólyag, uretra) kiinduló metasztatikus uroteliális daganatokat egységesen kell kezelni. A standard terápia továbbra is a ciszplatinalapú kemoterápia.

Az elmúlt években más szolid tumorokhoz hasonlóan a metasztatikus uroteliális daganatok (MUC) kezelésében is az immunterápia térhódításának vagyunk tanúi. Az immunterápiák különböző indikációban való alkalmazásával szignifikáns túlélési előnyt lehet elérni, jó életminőség mellett.

Jelenleg sem a fenntartó, sem a másodvonalon alkalmazott immunterápia utáni progresszióban nincs standard kezelés. Továbbra is nagy az igény egyéb terápiás lehetőségek alkalmazására, ezek közé tartoznak a célzott kezelések. Az elmúlt évtizedben számos próbálkozás történt különböző célpontok elleni terápiákkal (EGFR, HER2, VEGF), ezek a vizsgálatok azonban sorra megbuktak (1–5). Az áttörést az erdafitinib, enfortumab vedotin és a sacituzumab govitékán bevezetése jelentheti.

Közleményünk célja a három készítmény törzskönyvező vizsgálatainak bemutatása, illetve felhívjuk a figyelmet a jelenleg futó ígéretesebb klinikai vizsgálatokra is.

ERDAFITINIB (BALVERSA)

2018-ban konszenzus született az izominvazív húgyhólyagdaganat molekuláris alcsoportbeosztására. A konszenzus alapján, mely figyelembe veszi a daganatok szövettani, klinikai és onkológia jellemzőit, illetve a strómába való beágyazottságukat, hat molekuláris alcsoportot különböztetünk meg (6). A hat alcsoport gyakorisági sorrendben: 35%-ban bazális/squamous cell carcinoma (SCC), 24%-ban luminális papilláris, 15-15%-ban instabil luminális, illetve strómagazdag, 8%-ban nem specifikus luminális és 3%-ban neuroendokrinszerű.

A luminális papilláris altípusra jellemző, hogy kemoterápiára kevésbé reagál, ugyanakkor magas fibroblaszt növekedési faktor receptor 3 (FGFR) aktivitást mutat, mely terápiás célpont lehet.

Az erdafitinib multikináz FGFR 1-4 gátló, mely bizonyos FGFR-alterációk esetén daganatellenes aktivitást mutatott preklinikai modellekben és fázis I-es vizsgálatokban (7).

A BLC2001 (NCT02365597) fázis II-es vizsgálatba olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális karcinómában szenvedő, ECOG 0–2 státuszú betegeket vontak be, akiknek a szövettani blokkjában kimutatható volt FGFR-mutáció, betegségük legalább egy ciklus kemoterápia alatt vagy azt követően progrediált, illetve a neoadjuváns/adjuváns kemoterápia alkalmazásától nem telt el 12 hónap (8). Azok a betegek is részt vehettek a vizsgálatban, akiket korábban ciszplatinkezelésre alkalmatlannak minősítettek. A korábbi terápiás vonalak számában nem volt megkötés. Kezeletlen kardiovaszkuláris betegség, ismert hepatitisz B-, C-fertőzés, agyi áttét kizáró tényezőnek minősült.

A betegeket 1-1 arányban randomizálták a két különböző kezelési sémára. Az egyik kar dózisa intermittálva 10 mg volt (7 nap kezelés, 7 nap szünet) *per os*. A másik karon a betegek

folyamatosan napi 7 mg adagban részesültek. Stratifikációs tényező volt az ECOG-státusz, a hemoglobinszint, az FGFR-alteráció típusa (mutáció vs. fúzió), korábbi kemoterápia és az áttétek elhelyezkedése. Későbbiekben a napi dózist 8 mg-ra emelték és ebben a csoportban került sor a végső elemzésre. A betegeket progresszióig vagy elviselhetetlen toxicitásig kezelték. Az első 3 hónapban 6 hetente, majd az első év végéig 3 havonta, ezt követően 4–6 havonta történtek kontroll képalkotó vizsgálatok.

Az elsődleges végpont a válaszadási arány volt (ORR), másodlagos végpontok: progressziómentes túlélés (PFS), a válasz időtartama (DOR), a teljes túlélés (OS), biztonságosság, válaszarány a biomarker-specifikus alcsoportban, farmakokinetika.

A kiválasztott kezelési csoportban (8 mg/nap) 99 beteg adatait elemezték. A megerősített válaszadási arány 40% (95%-os CI: 31–50) volt. A megerősítő képalkotó vizsgálatra átlagosan 1,4 hónap után került sor. A vizsgálat tehát teljesítette az elsődleges végpontot. Annál a 22 betegnél, akik korábban immunterápiában részesültek, 59%-nak bizonyult a válaszadási arány. A progressziómentes túlélés 5,5 hónapnak, míg a teljes túlélés 13,8 hónapnak bizonyult.

Kezeléssel összefüggő grade 3-as, 4-es adverz esemény a betegek 46%-ánál jelentkezett, melyek közül kiemelendő a hiponatrémia (11%), sztomatitisz (10%) és az aszténia (7%). 13 esetben volt szükség a kezelés leállítására retinaleválás, kéz-láb szindróma, szájszárazság és bőr- vagy körömelváltozások miatt. 55 betegnél került sor dóziscsökkentésre, leggyakrabban sztomatitisz és hiperfoszfatémia miatt. Ez utóbbi ismert mellékhatása az FGFR-gátlóknak.

Fontos felhívni a figyelmet az erdafitinibkezelés sajátos mellékhatására, mely más tirozinkináz-gátlókra nem jellemző. A kezelés szemészeti problémákat okozhat, köztük szaruhártya-gyulladást, valamint retinával kapcsolatos rendellenességeket is előidézhet, ezért folyamatos szemészeti felülvizsgálatra van szükség. A betegeknek azonnal jelenteniük kell, ha a kezelés során homályos látás, látásvesztés jelentkezik.

Ismert, hogy FGFR-mutáció vagy -fúzió esetén a betegek kevésbé reagálnak az immunterápiára, mint azok, akiknél nincsenek ilyen változások. Ebben a vizsgálatban 22 beteg közül csak 1 betegnél (5%) alakult ki válasz a korábbi immunterápiára, miközben 59%-uk reagált az erdafitinibre az immunterápia sikertelensége után.

A vizsgálat eredményei alapján az Egyesült Államok Élelmiszer és Gyógyszer Hatósága (FDA) 2019. április 12-én gyorsított felülvizsgálati eljárás keretében engedélyezte az erdafitinib alkalmazását olyan lokálisan előrehaladott vagy áttétes uroteliális daganatok kezelésére, melyek az FGFR2 vagy FGFR3 genetikai alterációját mutatják és platinabázisú kemoterápiás kezelés során vagy azt követően progrediáltak, beleértve a 12 hónapon belüli progressziót mind a neoadjuváns, mind adjuváns kemoterápiát követően.

A készítmény bevezetése mindenképp áttörést jelent a metasztatikus uroteliális daganatok kezelésében, ez az első célzott kezelés, mely engedélyezésre került.

Az FGFR2 vagy FGFR3 mutációjának és fúziójának vizsgálatához az FDA az FGFR RGQ RT-PCR Kit (QIAGEN) használatát tette kötelezővé. A készítmény Európában egyelőre nem elérhető.

ENFORTUMAB VEDOTIN (PADCEV)

A nektin-4 egy sejtdhéziós molekula, mely erős expresszációkat mutat uroteliális karcinómában. Hólyagkarcinómában kb. 60%-ban mutatható ki, jelenléte hozzájárulhat a tumorsejtek növekedéséhez és proliferációjához. Az enfortumab vedotin (EV) parenterálisan alkalmazott antitest-gyógyszer konjugátum (ADC). A monoklonális antitest, az enfortumab vedotin, a nektin-4 receptoron keresztül fejt ki hatását a hozzákapcsolt antitubuláris szer, a monometil-aurisztatin révén. A gyógyszer a sejten belül szabadul fel, szétszakítja a sejten belüli mikrotubuláris hálózatot, leállítja a sejtciklust, mely a daganatsejtek apoptózisához vezet (9).

Az EV-301 multicentrikus, nyílt karú, fázis III-as vizsgálatba olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális karcinómában szenvedő betegeket vontak be, akik korábban platinaalapú kemoterápiában és immunterápiában (PD-1- vagy PD-L1-gátló) is részesültek. A betegeket 1:1 arányban randomizálták az EV (1,25 mg dózis/testtömegkilogrammonként a 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján 30 perces infúzióban) vagy a vizsgálat által választott kemoterápiás (standard docetaxel, paklitaxel, vinflunin 21 naponta) kezelésre (10). Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt. Másodlagos végpontok: PFS, klinikai hatékonyság, biztonságosság.

Beválasztási kritérium volt az ECOG 0-1 státusz, a korábbi platinaalapú kemoterápia, immunterápia alatt vagy után bekövetkezett radiológiai progresszió. Az adjuváns, illetve neoadjuváns kemoterápiás kezeléstől eltelt idő nem haladhatta meg a 12 hónapot.

A 2. fokozatúnál súlyosabb szenzoros és motoros neuropátia, agyi áttét, kontrollálatlan cukorbetegség, aktív keratitisz vagy korneafekély, valamint kemoterápiával történő többedvonatú kezelés kizárási kritériumként szerepelt.

Kiinduláskor stratifikációs tényező volt az ECOG-státusz (0 vagy 1), földrajzi régió (Nyugat-Európa, Egyesült Államok vagy a világ többi része), valamint a májattétek jelenléte vagy hiánya.

Képzőanyag kontrollvizsgálatokra 8 hetente került sor, kiinduláskor kötelező volt a csontszkenvizsgálat elvégzése, pozitív esetén 8 hetente meg kellett ismételni. A betegeket radiológiai progresszióig, illetve elviselhetetlen toxicitásig kezelték.

A vizsgálatban összesen 608 beteg vett részt, 301 beteg EV-, 307 beteg kemoterápiás kezelésben részesült (docetaxel: 117, paklitaxel: 112, vinflunin: 78). A kiindulási betegkarakterisztika a két karon kiegyenlített volt. A medián életkor 68 év volt (30 és 88 év között). Viszcerális áttét az enfortumab vedotinnal kezeltéknél 77,7%-ban, a kemoterápiás csoportban 81,7%-ban fordult elő. A stratifikációs faktorként is szereplő májmetasztázis hasonló arányban fordult elő a két csoportban.

Medián 11,1 hónapos követés után a halál kockázata 30%-kal alacsonyabb volt enfortumab vedotin esetén, mint a ke-

moterápiás karon (HR: 0,70; 95%-os CI: 0,56–0,89; p=0,001). Végső elemzés alapján a medián OS 12,88 kontra 8,97 hónap volt (95%-os CI: 10,58–15,21 vs. 8,05–10,74) a két csoportban, mely alapján a vizsgálat teljesítette az elsődleges végpontot.

Másodlagos végpontok tekintetében, a PFS is szignifikánsan hosszabbnak bizonyult az enfortumab vedotin karon: 5,55 hónap kontra 3,71 hónap (95%-os CI: 5,32–5,82 kontra 3,52–3,94). A válaszadási arány is szignifikánsan magasabb volt enfortumab vedotin esetén, mint a kemoterápiás csoportban: 40,6% (95%-os CI: 34,9–46,5) kontra 17,9% (95%-os CI: 13,7–22,8), p<0,001. Komplet remisszió a vizsgálati készítménynél 4,9-ban alakult ki (288-ból 14 esetben), míg a kemoterápiás karon 2,7%-ban (296 betegből 8 esetben). Azon betegeknél, akiknél teljes vagy részleges válasz alakult ki, a válasz átlagos időtartama az enfortumab vedotin karon 7,39 hónap, míg a kemoterápiás karon 8,11 hónap volt.

A kezeléssel kapcsolatos 3. fokú vagy súlyosabb mellékhatás az EV karon 51,4%-ban, a kemoterápiás csoportban 49,8%-ban fordult elő. Ezek közül minimum a betegek 5%-át érintő adverz esemény az enfortumab vedotin karon: makulopapuláris kiütés (7,4%), fáradtság (6,4%), csökkent neutrofilszám (6,1%). A kemoterápiában részesülőknél: csökkent neutrofilszám (13,4%), vérszegénység (7,6%), lázas neutropénia (5,5%).

Kezeléssel kapcsolatos dóziscsökkentés 32,4%-ban fordult elő az enfortumab vedotin kezelés kapcsán, végleges leállításra 13,5%-ban került sor, míg kemoterápia alatt 27,5%-ban kellett dózist csökkenteni és 11,3%-ban a kezelést végleg felfüggeszteni. Enfortumab vedotinra jellemző bőrreakció, kiütés a betegek 43,9%-ánál jelentkezett (grade 1: 13,9%; grade 2: 15,5%; grade 3: 14,2%; grade 4: 0,3%), szenzoros neuropátia 46,3%-ban, ez utóbbi volt a leggyakoribb oka a dóziscsökkentésnek vagy a kezelés abbahagyásának. A kezeléssel összefüggő hiperglikémiát 6,4%-ban (19 betegnél) észleltek az enfortumab vedotin csoportban és 0,3%-ban (1 betegnél) a kemoterápiás csoportban.

Kezeléssel összefüggő halálozás 7 esetben (2,4%) fordult elő az EV karon (több szervi elégtelenség 2 betegnél, kóros májfunkció, hiperglikémia, kismedencei tályog, pneumónia és szepikus sokk egy-egy betegnél) és 3 esetben (1,0%) a kemoterápiás csoportban (neutropéniás szepszis, szepszis és pancitopénia).

A vizsgálat eredményei alapján az FDA 2021. július 9-én engedélyezte a készítmény alkalmazását, olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális karcinómában szenvedő betegek számára, akik korábban platinabázisú kemoterápiában és PD-1- vagy PD-L1-gátló kezelésben részesültek, vagy alkalmatlanok voltak ciszplatinalapú terápiára és korábban egy vagy több kezelési vonalban részesültek.

SACITUZUMAB GOVITEKÁN (TRODELVY)

A sacituzumab govitekán az enfortumab vedotinhoz hasonlóan antitest-gyógyszer konjugátum, mely az ismert kemoterápiás szer, az irinotekán SN-38 nevű aktív metabolitját tartalmazza egy olyan humanizált monoklonális antitesthez kapcsolva, mely az uroteliális daganatokban kb. 83%-ban expresszáldó, antitrofolaszt sejtfelszíni 2 antigént (Trop-2) célozza meg (11, 12).

A TROPHY-U-01 nyílt, fázis II-es vizsgálat I. csoportjába olyan előrehaladott uroteliális karcinómában szenvedő betegek kerültek bevonásra, akik korábban platinaalapú kemoterápiában és immunterápiában (PD-1- vagy PD-L1-gátló) is részesültek. Ebben a csoportban azok a betegek is részt vehettek, akiknek a betegsége 12 hónapon belül progrediált az adjuváns vagy neoadjuvánsan alkalmazott kemoterápia ellenére. A 2. csoportba olyan platinaterápiára alkalmatlan betegek kerültek be, akiknek a betegsége immunterápiára progrediált. A 3. csoportban a sacituzumab govitekánt pembrolizumabbal kombinálják platinaterápia utáni progresszióban, a 4. csoportban indukciós terápiaként platinával, az 5. csoportban pedig a fenntartó terápiával, az avelumabbal alkalmazzák együtt (13). A továbbiakban az 1. kohorsz elemzésével foglalkozunk.

A vizsgálatban ECOG 0-1 státuszú, megfelelő máj- és vesefunkcióval, illetve vérképpel rendelkező betegek vehettek részt. A kontrollált agyi áttét nem volt kizárási kritérium.

A sacituzumab govitekán a 21 napos ciklusok 1. és 8. napján került iv. beadásra, 10 mg/kg dózisban progresszióig vagy az elviselhetetlen toxicitásig. A kezelés megkezdésétől 6 hetente került sor kézpalkotó vizsgálatok elvégzésére, a 12. ciklustól 9 hetente. Az elsődleges végpont az objektív válaszadási arány volt. Másodlagos végpontok: DOR, PFS, OS, biztonságosság.

A vizsgálat 1. kohorszába 113 beteg került bevonásra, a betegek 78%-a férfi volt, átlagos életkoruk 66 év (33–90 év). A betegek 38%-ának volt májmetasztázisa (38). A betegek 84%-ánál volt ismert legalább egy Bellmunt-féle kedvezőtlen prognosztikai kockázati tényező. 112 beteg korábban immunterápiában is részesült.

A betegek átlagosan 6 ciklus kezelésben részesültek, a kezelés medián hossza 3,7 hónap volt. Az objektív válasz-

adási arány 27,4% (31/113) [95%-os CI: 19,5–36,6] volt, 6 betegnél alakult ki komplett remisszió (5,3%), 25 betegnél parciális remisszió (22,1%). A medián PFS 5,4 hónap volt (95%-os CI: 3,5–7,2), az OS 10,9 hónap (95%-os CI: 9,0–13,8). 9,1 hónapos követésnél a DOR 7,2 hónapnak bizonyult (95%-os CI: 4,7–8,6).

A vizsgálat során 107 betegnél jelentkezett kezeléssel összefüggő adverz esemény (TRAE) (94,7%). A betegek 20%-át érintő leggyakoribb bármilyen súlyosságú TRAE: hasmenés (65%), hányinger (60%), fáradtság (52%), alopecia (47%), neutropénia (46%), csökkent étvágy (36%), vérszegénység (33%), hányás (30%) és leukopénia (25%). A betegek 39%-ánál kellett dózist csökkenteni, leginkább neutropénia, hasmenés és fáradtság miatt. Neutropénia okozta szövődmények (láz, szepszis) miatt a betegek 6%-ánál kellett a kezelést végleg felfüggeszteni. A betegek legalább 5%-ánál jelentkező, grade hármas vagy súlyosabb TRAE, gyakorisági sorrendben: neutropénia (35%), leukopénia (18%), anémia (14%), hasmenés (10%), lázas neutropénia (10%), húgyúti fertőzés (6%).

A vizsgálat alapján az SG hatékonynak és biztonságosnak bizonyult. Az FDA 2021. április 13-án gyorsított felülvizsgálati eljárás keretében engedélyezte alkalmazását, olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális karcinómában szenvedő betegek számára, akik korábban platinabázisú kemoterápiában és PD-1- vagy PD-L1-gátló kezelésben részesültek. Az SG hatékonyságát a fázis III-as (NCT04527991) vizsgálatban erősítik meg, melyben taxánnal és vinfluninnal hasonlítják össze a készítményt.

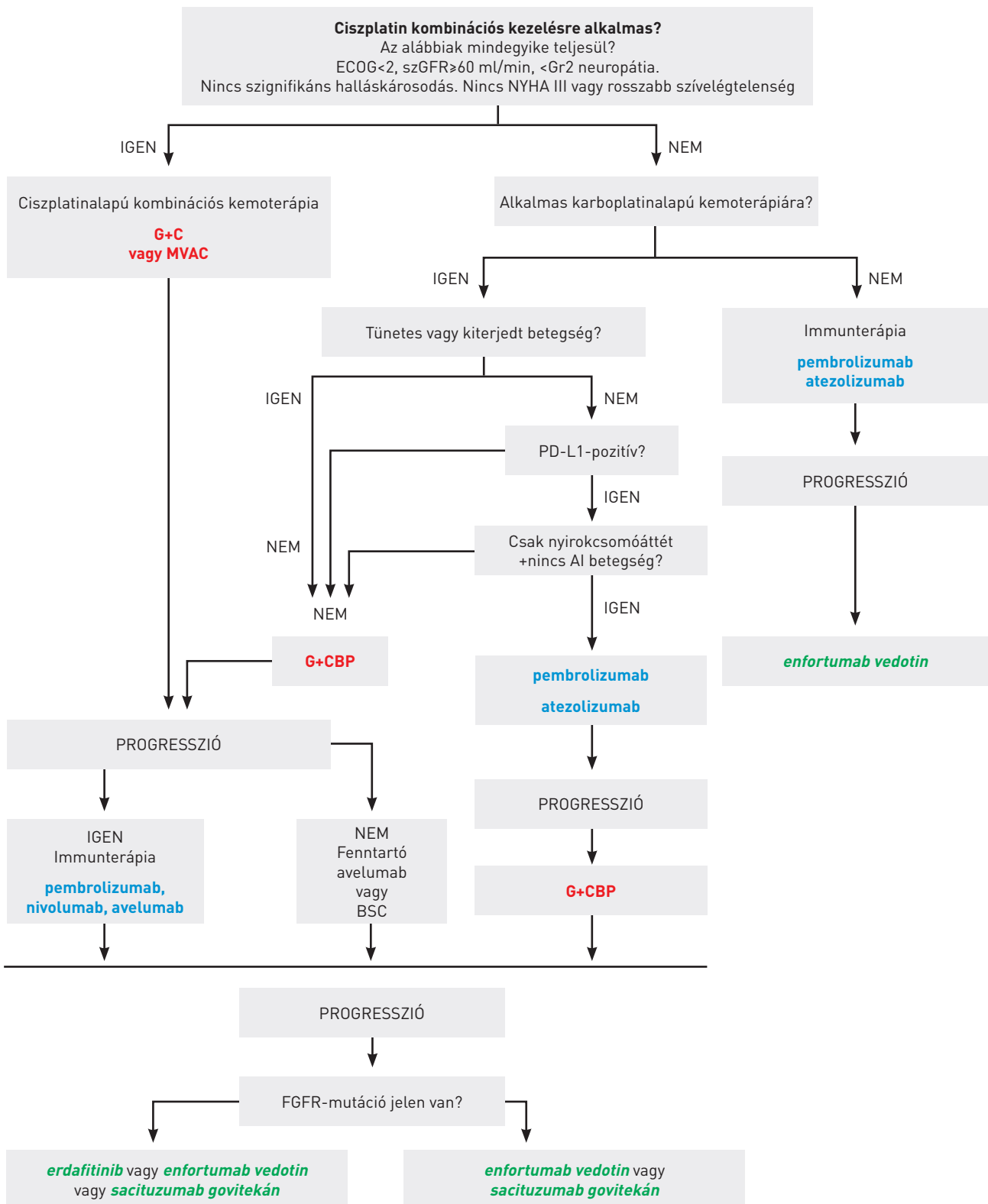
A három vizsgálat eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze, a kezeléseket Európában még nem elérhetők.

A MUC szekvenciális kezelésében harmadvonalban a döntést a jövőben leginkább az FGFR-státusz fogja meghatározni. Az erdafitinib csak FGFR-mutáció esetén alkalmazható. FGFR2- és FGFR3-alteráció hiányában az EV-301 törzsköny-

1. TÁBLÁZAT. Ciszplatinkezelés után progrediáló, előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális karcinómában szenvedő betegek célzott kezelésekkkel végzett, publikált vizsgálati eredményei

| Fázis | II | II | III |
|-------------------|------------------------------------|---|--|
| Vizsgálat | BLC2001 (8) | TROPHY-U-01 (13) | EV-301 (10) |
| Gyógyszer | erdafitinib | sacituzumab govitekán | enfortumab vedotin |
| Target | FGFR | Trop-2 | nektin-4 |
| Dózis, séma | 8 mg/nap per os folyamatosan | 10 mg/ttkg 1. és 8. nap 21 napos ciklus | 1,25 mg/ttkg 1., 8., 15. nap iv. 21 napos ciklus |
| Betegek száma | 99 | 113 | 301 |
| Grade 3–4 AE (%) | 46 | NA | 51,4 |
| ORR (%) | 40 | 27,4 | 40,6 |
| PFS (hónap) | 5,5 | 5,4 | 5,5 |
| Medián OS (hónap) | 13,8 | 10,9 | 12,8 |

AE: adverz esemény, ORR: objektív válaszadási arány, PFS: progressziómentes túlélés, OS: teljes túlélés, NA: nincs adat



1. ÁBRA. Az előrehaladott/áttétes uroteliális daganatok kezelésének szekvenciális lehetőségei 2021-ben [a dőlt betűkkel jelölt készítmények off-label indikációban alkalmazhatóak] (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, szGFR: számított glomeruláris filtrációs ráta, NYHA: New York Heart Association, G: gemcitabin, C: ciszplatin, MVAC: metotrexát, vinblasztin, adriamicin, ciszplatin, AI: autoimmun, CBP: karboplatin]

vező fázis III-as vizsgálat eredményei alapján a legoptimálisabb választásnak az enfortumab vedotin tűnik, a korábban alkalmazott kemoterápiákkal szemben. Amennyiben a sacituzumab govitekán hatékonyságát a jelenleg is futó fázis III-as vizsgálat megerősíti, úgy az SG szintén standard terápia lehet harmadvonalban, kemoterápia és immunterápia alkalmazását követően. A MUC-ban a célzott terápia lehetséges szekvenciális alkalmazását az 1. ábrán foglaltuk össze.

CÉLZOTT KEZELÉSEKKEL FUTÓ ÍGÉRETES FÁZIS III-AS KLINIKAI VIZSGÁLATOK

2020-ban Scholtes és munkatársai foglalták össze metasztatikus hólyagdaganatban a lehetséges molekuláris célpontokat és az azzal kapcsolatos klinikai vizsgálatokat (14). Az összefoglaló alapján továbbra is az FGFR-gátlás tűnik a leghatékonyabb támadáspontnak, két FGFR-gátló készítmény is fázis III-as vizsgálatnál tart. Az infigratinib előzetes vizsgálatok alapján a felső traktusból kiinduló metasztatikus uroteliális daganatoknál 40–50%-os válaszadási arányt mutatott (15). A fázis III-as PROOF 302-es vizsgálatban adjuváns indikációban tesztelik (NCT04197986). A rogaratinib az erdafitinibhez hasonlóan pan-FGFR-gátló, fázis II/III-as vizsgálatban (NCT03410693), lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális karcinómában kemoterápia után másodvonalban vizsgálják (16). A két FGFR-gátlón kívül jelenleg más célzott terápiával folytatott fázis III-as vizsgálatról nincs tudomásunk.

KOMBINÁCIÓS KEZELÉSEK

Az uroteliális daganatok klasszikus példái lehetnek annak az elképzelésnek, hogy az immunterápia hatékonyságát bizonyos célzott terápia hozzáadásával növelni lehet (17).

ADC+immunterápia

A sacituzumab govitekán fázis II-es vizsgálatában, a 3. kohorszban pembrolizumabmal kombinálják platinaterápia utáni progresszióban, az 5. csoportban a fenntartó avelumabmal alkalmazták együtt (13). Enfortumab vedotinnal fázis Ib vizsgálat indult pembrolizumabmal kombinálva, ciszplatinra alkalmatlan MUC-ban. A vizsgálat eredményei alapján jelenleg is zajlik egy fázis III-as vizsgálat (NCT04223856), melyben lokálisan előrehaladott vagy MUC-ban szenvedő betegeket vonnak be. A vizsgálatban az EV+pembrolizumab kombinációs kezelést hasonlítják össze a hagyományos ciszplatin+gemcitabin kemoterápiával első vonalban. A pembrolizumab maximum 35 ciklusig adható, míg az EV progresszióig vagy elviselhetetlen toxicitásig. A kombinált kemoterápiás kezelés 6 ciklusig alkalmazható.

FGFR-gátló+immunterápia

Fázis Ib/II-es vizsgálatban a rogaratinib és atezolizumab kombinációját vizsgálják első vonalban FGFR-pozitív MUC-ban (NCT03473756). Hasonló fázis Ib/II-es vizsgálat zajlik erdafitinibbel és egy új PD-1-gátlóval (JNJ-63723283) (NCT03473743).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtized sikertelensége után több célzott kezelés is hatékonyságot mutat MUC-ban.

Az erdafitinib személyre szabott terápiát jelenthet harmadvonalban FGFR-pozitivitás esetén.

Az enfortumab vedotin pedig az első ADC, amely a klinikai gyakorlatban is bevezetésre került.

A jövőben újabb áttörést hozhat a célzott kezelések immunterápiával történő kombinációja az uroteliális daganatok különböző stádiumaiban.

IRODALOM

- Hussain M, Daignault S, Agarwal N, et al. A randomized phase 2 trial of gemcitabine/cisplatin with or without cetuximab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 120: 2684–2693, 2014
- Powles T, Huddart RA, Elliott T, et al. Phase III, double-blind, randomized trial that compared maintenance lapatinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 1/2-positive metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol* 35:48–55, 2017
- Oudard S, Culine S, Vano Y, et al. Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine+platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2. *Eur J Cancer* 51:45–54, 2015
- Rosenberg JE, Ballmann KA, Halabi S, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin with bevacizumab or placebo in patients with advanced urothelial carcinoma: Results of CALGB 90601 [Alliance]. *J Clin Oncol* 39:2486–2496, 2021
- Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:105–120, 2020
- Kamoun A, De Reyniès AK, Allory Y, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 77:420–433, 2020
- Bahleda R, Italiano A, Hierro C, et al. Multicenter phase I study of erdafitinib [JNJ-42756493], oral pan-fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 25:4888–4897, 2019
- Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 381:338–348, 2019

- Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple pre-clinical cancer models. *Cancer Res* 76:3003–3013, 2016
- Thomas P, Jonathan ER, Guru PS, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 384:1125–1135, 2021
- Bishop F, David M, Goldenberg AJ, et al. Sacituzumab govitecan, a novel antibody drug-conjugate, in patients with metastatic platinum-resistant urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 14:e75–79, 2016
- Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM, et al. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget* 9:28989–29006, 2018
- Tagawa ST, Balar VA, Petrylak PD, et al. TROPY-U-01: A phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 39:2474–2485, 2021
- Scholtes M, Akbarzadeh M, Zwarthoff E, et al. Targeted therapy in metastatic bladder cancer: Present status and future directions. *Appl Sci* 10:7102, 2020
- Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. Efficacy of BGI398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 inhibitor, in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma with FGFR3 alterations. *Cancer Discov* 8:812–821, 2018
- Pal SK, Bajorin D, Dizman N, et al. Infigratinib in upper tract urothelial carcinoma versus urothelial carcinoma of the bladder and its association with comprehensive genomic profiling and/or cell-free DNA results. *Cancer* 126:2597–2606, 2020
- Maráz A, Varga L, Kürönya Zs. Az immunkezelés eredményességét javító lehetőségek, fókuszban a célzott terápia. *Magy Onkol* 63:209–216, 2019