

# A METASZTATIKUS VESERÁK SZEKVENCIÁLIS TERÁPIÁJA

*Sequential therapy of metastatic renal cell carcinoma*

**Torday László**

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

**ÖSSZEFOGLALÓ** – A vesekarcinóma incidenciája a fejlett országokban emelkedő tendenciát mutat, a tumor a 10 leggyakoribb rosszindulatú daganat között van. Az irreszekálabilis vesekarcinómás betegek túlélése azonban az elmúlt években jelentősen javult, alapvetően az onkológiai kezelésben elért jelentős előrelépéseknek köszönhetően. A VEGF és az mTOR jelátviteli útvonalra ható szerek használata elterjedt és alapvető klinikai gyakorlattá vált az első és többedvonalas kezelésben. A friss klinikai vizsgálatok számos új támadáspontú (cMET és AXL, FGFR, PD-1/PD-L1, CTLA-4) gyógyszer, illetve ezek kombinációinak a terápiába kerülését biztosították, az új eredmények teljesen átalakították a metasztatikus vesekarcinóma kezelésének lehetőségeit, és jelentősen javították a várható klinikai eredményeken is. A közleményben áttekintésre kerülnek a világos sejtes veserák célzott gyógyszeres kezelésének adatai, és jelen tudásunknak megfelelően sor kerül a különféle gyógyszerek és kombinációk terápiás pozíciójának tárgyalására is.

**Kulcsszavak:** *célzott gyógyszeres kezelés, világos sejtes veserák, kezelési szekvenciák, klinikai vizsgálatok*

**SUMMARY** – The incidence of renal carcinoma is on the rise in developed countries, with the tumor being among the 10 most common malignancies. However, the survival of patients with irresectable renal carcinoma has improved significantly in recent years, mainly due to significant advances in oncology treatment. The use of agents acting on the VEGF and mTOR signaling pathways is widespread and has become a standard clinical practice in first and later line therapy. Recent clinical trials have provided many new drugs with new targets (cMET and AXL, FGFR, PD-1/PD-L1, CTLA-4) and combinations thereof, and have completely redrawn the treatment landscape of metastatic renal carcinoma and significantly improved clinical results. This report reviews data on targeted drug therapy of renal cell carcinoma and discusses the therapeutic position of various drugs and combinations to our knowledge.

**Key words:** *targeted drug therapy, clear cell renal cancer, treatment sequences, clinical trials*

## 1. Bevezetés

A metasztatikus vesekarcinóma (metastatic renal cell carcinoma – mRCC) kezelése az elmúlt évtizedben jó néhány forradalmi változáson esett át. Néhány évvel ezelőtt még szekvenciális kezeléseket vizsgáló klinikai vizsgálati adatok alapján leírt relatíve jól definiált irányelvek szerint végezhattük az első és másodvonalas kezeléseket, azonban az elmúlt időszakban megjelent új generációs vascularis endothelialis növekedési faktor receptor tirozinkináz-gátlók (vascular endothelial growth factor receptor inhibitorok – VEGFR TKI) és a

különféle immuncheckpoint inhibitorok (ICI), valamint ezek kombinációinak alkalmazása gyökeresen átalakította a rendelkezésre álló kezelési lehetőségeket, ezzel együtt a lehetséges kezelési stratégiákat is, meglehetősen bonyolulttá, sőt evidenciaalapú analízissel sokszor kellő súllyal meghatározhatatlanná téve a kezelési kontinuum során alkalmazott vagy javasolható szekvenciákat. A közlemény a jelenleg elérhető magasabb szintű evidenciák alapján rajzolja fel az előrehaladott veserák klinikai onkológiai kezelésének lehetőségeit.

## 2. A vesekarcinóma biológiája, a célzott kezelések háttere

A világos sejtes vesekarcinóma patogenezisében alapvető szerepet töltenek be a von Hippel-Lindau- (VHL-) gén inaktiváló mutációi. A VHL-protein a VHL-komplex része, amely a hypoxia indukálta faktor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )

### Levezetési cím:

Dr. Torday László,  
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Onkoterápiás Klinika;  
6720 Szeged, Korányi fasor 12.

degradációjáért felelős. Ha egy VHL-génmutáció miatt a VHL-komplex nem működik, a HIF-1 $\alpha$  intracelluláris felhalmozódása és magi transzlokációja több hypoxia indukálta gént aktivál. Ezek közé tartozik a vascularis endothelialis növekedési factor (VEGF) génje is, amely kulcsszerepet játszik a vesetumorra jellemző fokozottan aktív (neo)angiogenezisben, de számos más HIF-szabályozott gén is, amelyek a tumorsejtek növekedésében és hypoxiában történő túlélésében fontosak. A VEGF jelátviteli útvonal működésének megértése révén fejlesztették ki a VEGF-et és annak receptorait célzó terápiás megközelítéseket, amelyeket VEGF-ellenes terápiáknak (VEGF targeted therapy – VEGF-TT) nevezünk. A VEGF indukálta jelátvitel a „mechanistic target of rapamycin” (mTOR) útvonalba, mint végső közös útvonalba torkollik, ennek kóros aktiválódása is fokozott sejtnövekedést és sejtosztódást idéz elő. Az mTOR-jelátvitel blokkolói az mTOR-inhibitorok. A VEGF-TT-k ellen kifejlődő rezisztenciamechanizmusokban kulcsszerepet játszhatnak az alternatív jelátviteli útvonalak, így a VEGF-TT-kel szemben már rezisztens betegek kezelésében fontos szerepet tölthetnek be a cMET-, az AXL- és például a PDGFR-inhibitor tulajdonságokkal bíró molekulák.

A szolid tumorok immunterápiájában jelenleg használatos immuncheckpoint inhibitorok (ICI) két targeten keresztül, a CTLA-4, illetve a PD-1/PD-L1 rendszer blokkolásán keresztül hatnak. Mindkét rendszer kardinalis szerepet tölt be az immunválasz modulálásában és kontrollja során. Az effektor T-sejtek felszínén található PD-1-receptor két ligandumot ismer fel, ezek normá esetben az antigén-prezentáló sejtek felszínén elhelyezkedő PD-L1 és a PD-L2 fehérjék. A PD-1/PD-L1 interakció gátolja az aktivált effektor T-sejtek funkciót, így ha a tumoros sejtek PD-L1-et fejeznek ki, azzal

eredményesen blokkolhatják a tumorelles immunitást. A PD-L1 kifejeződése a veserákos esetek közel 30%-ában kórosan magas. A PD-L1-overexpresszió gyakoribb az előrehaladottabb stádiumú, magasabb gradusú vagy sarcomatoid vonásokat mutató vesetumoroknál, s a fokozott tumorális PD-L1-expresszió ezenkívül a rosszabb prognózis prediktora is. A CTLA-4 molekula a nyirokcsomókban zajló antigén-prezentálás során a CD-28/B7 fehérjék közötti, T-sejt-aktiváló interakciót gátolja, amely a T-sejtek szuppressziójához és a regulátoros T-sejtek aktiválódásához vezethet. A fentiekből következik, hogy a PD-1/PD-L1 vagy a CTLA-4 gátlórendszerek gátlása a T-sejt mediálta daganatellenes immunválaszgátlás alól való felszabadulását, azaz aktiválódását okozza.

### 3. A citokinéra

A metasztatikus vesekarcinóma (metastatic renal cell carcinoma – mRCC) sem a hormonális kezelésre, sem pedig a klasszikus citotoxikus kemoterápiákra nem mutat érzékenységet. Emiatt 2005 előtt a kezelések alapját kizárólag a citokinek alkották.

A nagy dóziszú interleukin-2-t (HDIL-2) 1992-ben törzskönyvezték az mRCC első vonalas kezelésére, mert egy 255 betegen elvégzett vizsgálat adatai szerint a teljes válaszráta (overall response rate – ORR) 15%-nak bizonyult, amelyen belül a komplett válaszok (complete response – CR) aránya 7% volt. A válasz medián időtartama (median duration of response – mDoR) pedig legalább 80 hónap volt (1). A kezelés mellett fellépő, sokszor intenzív terápiás háttérrel igénylő toxicitás azonban mind a lehetséges ellátóhelyek, mind pedig a kezelésre alkalmas betegek számát is erősen limitálja, így ez a kezelési modalitás nem vált a gyakorlat számára széles körben elterjedté. Az interferon (IFN) kezelés túlélési eredményei és a kezeléssel elért ORR is jóval szerényebbek voltak, de a tolerálhatóbb toxicitáshoz kötődő szélesebb használati lehetőségek miatt az IFN adta a citokinbázisú kezelések legtöbbjét (2).

A VEGFR TKI-k megjelenésével kezdődő modern célzott terápiák megjelenésével, úgy tűnik, a tömegesen alkalmazott citokinkezelések korának vége, így az IFN alkalmazása is erősen háttérbe szorult a nyugati világban.

### 4. A kezelési kontinuumot meghatározó prognosztikai modellek

Az mRCC modern kezelésében központi szerepet foglalnak el azok a prognosztikai modellek, amelyek segítségével a betegeket a várható túlélés tekintetében rizikó csoportokra oszthatjuk. A citokinérából származik az úgynevezett Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC-) féle prognosztikai beosztás, amely öt független faktor alapján (rossz általános állapot, magas szérum-LDH-szint [maga is egy HIF-szabályozott gén],

#### Legfontosabb megállapítások

- Az előrehaladott vesekarcinóma kezelése ismét forradalmi változásokon ment át.
- A kettős checkpointgátlás és az ICI/VEGF-TT (immunellenőrzőpont-gátlók/vascularis endothelialis növekedési faktor – célzott terápia) kombinációs kezelése az első vonalas kezelés elsőként ajánlott opcióivá váltak, ahogy a második generációs VEGFR TKI-k is.
- A modern szerekkel/kombinációkkal elkezdett első vonalas kezeléseket követő magas evidenciaszintű vizsgálatok hiányában, a lehető legjobb kezelési szekvencia megválasztásához a rendelkezésre álló terápiás beavatkozások és a kezelést igénylő beteg specifikus jellemzőinek gondos mérlegelése szükséges.
- Az egyre jobban menedzselte első és másodvonalas onkológiai terápia és a hosszú távú túlélések miatt definitív igény mutatkozik az mRCC harmadvonalas kezelésére is.

magas szérumkalciumszint, alacsony hemoglobinszint és kevesebb mint egy év a diagnózistól a kezelésig eltelt idő) kategorizálja az mRCC-s betegeket. A jó (nincs jelen egyetlen rizikófaktor sem), a közepes (egy vagy két rizikófaktor megléte) és a rossz prognózisú (három vagy több rizikófaktor megléte) betegcsoportok esetén a várható teljes túlélés (overall survival – OS) szignifikánsan különbözik (30 vs. 14 vs. 5 hónap,  $p < 0,001$ ) (3).

A TKI-érában dolgozták már ki az International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) új modelljét, amelyben az MSKCC ismert faktoraival közül az LDH-t az emelkedett abszolút neutrophil- és thrombocytaszámmal helyettesítették. Ebben a modellben a jó prognózisú betegcsoport OS-e 43, a közepes prognózisúaké 22, míg a rossz prognózisú csoporté pedig 8 hónap volt (4).

A prognosztikai csoportokba való besorolásnak nemcsak prognosztikus értéke van, hanem a várható gyógyszerelés szempontjából prediktív hozadéka is, és számos gyógyszer esetén a prognosztikai besorolásnak megfelelően alkálható a betegek számára a specifikus kezelés.

## 5. Az mRCC első vonalas kezelésében alkalmazott stratégiák

A citokinérát felváltó, és az elsősorban a jó és közepes prognózisú betegek kezelésére alkalmazott VEGFR TT-k mellett kezdetben más hatásmechanizmusú gyógyszerként csak egy mTORI játszott szerepet a rossz prognózisú betegek kezelésében. Az mRCC első vonalas kezelésében alkalmazott stratégiákat illetően az elmúlt években azonban jelentős fejlődés történt, így a kezelési lehetőségek között megjelentek a második generációs TKI-k, az ICI (anti-PD-1/anti-CTLA-4) kombinációs kezelések, valamint az ICI/VEGF TT kombinációk is.

### 5.1. VEGF TT-k az első vonalas kezelésben

Ebbe a csoportba tartoznak a szunitinib, a pazopanib, a szorafenib mint VEGFR TKI-k, valamint a VEGF-ellenes monoklonális antitest, a bevacizumab IFN-nel való kombinációja.

#### 5.1.1. Első generációs VEGFR TKI-k az első vonalas kezelésben

A szunitinib (VEGFR, PDGFR, RET, c-KIT TKI) egy fázis III-as, 750 mRCC-s beteget bevonó vizsgálat (5) adatai alapján a kontrollként alkalmazott IFN-kezeléshez képest PFS-előnyt adott (11,0 vs. 5,0 hónap, HR = 0,415,  $p < 0,000001$ ), amely alapján a gyógyszer törzskönyvezése is megtörtént. A szunitinib PFS beneficiuma az összes alcsoportban igazolódott, de a jó prognózisú betegek esetében a PFS javulásának mértéke (14,5 vs. 7,9 hónap, HR: 0,371) meghaladta a rossz prognózisú betegekénél kimutatottat (3,7 vs. 1,2 hónap, HR: 0,534). A szunitinib

az ORR-t közel ötszörösére növelte (39% vs. 8%,  $p < 0,000001$ ) és nominálisan az OS-t is javította (26,4 vs. 21,8 hónap). Sajnos, a vizsgálat során az IFN-kezelésen progrediáló betegek számára engedélyezett szunitinib-kezelés (cross-over) miatt az OS-eltérés nem lett szignifikáns. A cross-overen átesett betegek adatait cenzorálva az OS-differencia a két kar között szignifikánssá vált (26,4 vs. 20 hónap, HR = 0,808,  $p = 0,0362$ ) (6).

A pazopanibot (VEGFR, PDGFR, FGFR, c-KIT, RET TKI) is egy fázis III-as, 435 mRCC-s beteget bevásztó vizsgálat (7) eredményei alapján törzskönyvezték. A vizsgálatban 2 : 1-es randomizáció és placebokontroll mellett előzetesen nem kezelt ( $n = 233$ ) vagy citokin progrediáló betegek ( $n = 202$ ) kezelésében a pazopanib a placebohoz képest 5 hónappal növelte a PFS-t (9,2 vs. 4,2 hónap; HR = 0,42,  $p < 0,0000001$ ). A pazopanib a citokin-előkezelt alcsoportban is szignifikánsan javította a PFS-t (11,1 vs. 2,8 hónap, HR: 0,40,  $p < 0,0000001$ ) (8).

A fenti két VEGFR TKI-t az első vonalas alkalmazás vonatkozásában az 1100 mRCC-s beteget bevásztó fázis III-as COMPARZ vizsgálatban (9) hasonlították össze. A vizsgálati terv a pazopanib non-inferioritásának bizonyítására szolgált a PFS vonatkozásában. Az eredmények szerint a PFS tekintetében igazolódott a pazopanib non-inferioritása (8,4 vs. 9,5 hónap, HR = 1,047), és az OS tekintetében sem volt szignifikáns különbség (28,3 vs. 29,1 hónap; HR = 0,908). A szunitinibet és a pazopanibot a PISCES dupla vak, randomizált, kontrollált, keresztetett elrendezésű, a gyógyszerekkel kapcsolatos betegpreferenciát észlelő klinikai vizsgálatban (10) is összevetették, 169 mRCC-s beteg bevonásával. A két karon a betegek először 10 héten keresztül szunitinibet vagy pazopanibot kaptak, majd egy kéthetes kimosási periódust követően a kezelést a másik TKI-ra váltották. A vizsgálat eredménye szerint a betegek szignifikáns többsége (70% vs. 22%) a pazopanibkezelést részesítette előnyben a szunitinibbel szemben a megtapasztalt jobb életminőség és kedvezőbbnek ítélt mellékhatásprofil miatt (11). A pazopanib non-inferioritásának bizonyítottsága és a betegpreferencia-adatok ellenére azonban a legelterjedtebb első vonalas kezelés továbbra is a szunitinib maradt. Ennek oka az lehet, hogy az obligát módon jelentkező szunitinib-mellékhatások kivédése céljából alternatív adagolási sémák jelentek meg a gyakorlatban. A „4 hét szedés 2 hét szünet” (4/2 séma) adagolás helyett alkalmazott „2 hét szedés 1 hét szünet” (2/1 séma) dozírálás mind az enyhébb, mind a súlyos toxicitások gyakoriságát szignifikánsan csökkentette (97% → 27%;  $p < 0,0001$ ) (12). A RAINBOW retrospektív multicentrikus analízis (249 mRCC-s beteg) eredményei szerint a kezelési séma megváltoztatása egy külső kontrollcsoporthoz képest jelentősen megnövelte a medián kezelési időt (28,2 vs. 9,7 hónap), ezáltal a medián PFS-t (30,2 vs. 9,7 hónap) és az OS-t (a mediánt még nem érték el vs. 27,8 hónap) is (13). Ezentúl a szunitinib esetében, amennyiben a toxicitások engedik, mód van a dózis eszkalálására is, amely progresszió esetén további betegségkontrollt biztosíthat (14).

A szorafenib (VEGFR, PDGFR, RET, c-KIT, RAF TKI) a 903 citokin-előkezelt mRCC-s beteget randomizáló fázis III-as TARGET vizsgálatban (15) a placebohoz képest javította a PFS-t (5,5 vs. 2,8 hónap;  $p < 0,01$ ). OS-előnyt azonban nem sikerült kimutatni, tény azonban, hogy a placebókar betegeinek 46%-a progressziót követően szorafenibre váltott. A cross-overen átesett betegek adatait cenzorálva viszont a szorafenib már javította az OS-t (17,8 vs. 14,3 hónap, HR = 0,78,  $p = 0,0287$ ). A szorafenib eredményeit azért ebben a szekcióban tárgyaljuk, mert az IFN-kezelést manapság már nem tekintjük valódi kezelési vonalnak, és más lehetőség híján a szorafenib is használható első vonalas kezelésként.

### 5.1.2. Anti-VEGF monoklonális antitest az első vonalas kezelésben

A bevacizumab egy, a szolúbilis VEGF-et kötő IgG-osztályú monoklonális antitest (mAb). A bevacizumab-IFN kombinációt a 649, előzetesen nem kezelt mRCC-s beteget randomizáló AVOREN vizsgálatban (16) vetették össze IFN-monoterápiával. A bevacizumab-IFN az ORR növelése mellett (31% vs. 12%) szignifikánsan javította a PFS-t (10,2 vs. 5,4 hónap, HR = 0,63,  $p = 0,0001$ ) (17). A kezelések során tapasztalt nehezen menedzselhető IFN-toxicitás, illetve az eredmények konfirmálására indított, 732 beteget bevásárló CALGB 90206 fázis III-as vizsgálat (18) nem konzisztens eredményei kapcsán ez a kezelési modalitás nem vált annyira elterjedté.

### 5.1.3. Második generációs VEGFR TKI-k az első vonalas kezelésben

A tivozanib a VEGFR1-3 TK-nak a szunitinibnél és a pazopanibnál is specifikusabb inhibitora. Első vonalas használatát illetően az 517 mRCC-s beteget randomizáló TIVO-1 fázis III-as klinikai vizsgálat szolgáltatott adatokat, amelyben a tivozanib PFS-előnyt adott a szorafenibbel szemben (11,9 vs. 9,1 hónap, HR = 0,76,  $p = 0,042$ ). A szorafenibkar OS-adatai azonban, meglepetésre, a trendet tekintve jobbak voltak (29,3 vs. 28,8 hónap;  $p = 0,105$ ) (19). A jelenség magyarázataként a vizsgálat adatainak elemzése után kiderült, hogy a tivozanibkar betegeinek csak 36%-a kapott másodvonalas kezelést, míg a szorafenibkaron ez az arány 74% volt, és ez 70%-ban ráadásul tivozanib volt.

Egy másik fázis III-as, 288 beteget randomizáló, első vonalas vizsgálatban az axitinibet, egy, a szunitinibnél szelektívebb és potensebb VEGFR1-3 TKI-t hasonlították össze a szorafenibbel. Bár az axitinib megnövelte a válaszrátát (ORR: 32% vs. 15%), de a PFS javulása nem volt szignifikáns (10,0 vs. 6,5 hónap, HR = 0,77) (20).

A fenti két vizsgálatban a szorafenib mind az axitinibbel, mind a tivozanibbal történt összehasonlítás során sokkal jobb PFS-t mutatott, mint amit a megelőző adatgyűjtések során észleltek. Ezek az eredmények valószínűleg a gyógyszer használatával kapcsolatban fel-

halmozódott tapasztalattal magyarázhatók. Fontos kiemelni, hogy mind az axitinib, mind a tivozanib által elért első vonalas PFS mértékét tekintve jónak számít, sőt a későbbi vizsgálatokban a szorafenibbel észlelt PFS-értékek is a gyógyszer klinikai hatását bizonyítják. A tivozanibot többek között emiatt a későbbiekben erre az indikációra törzskönyvezték, és a szorafenib is használható olyan betegek esetén, akik számára más VEGFR TKI valamilyen ok folytán nem érhető el.

A kabozantinib egy olyan második generációs multi-TKI, amely a VEGFR-2-n kívül a c-MET-et, az AXL-t, a RET-et és a c-KIT-et is gátolja. Az IMDC szerinti közepes (81%) és rossz (19%) prognózisú mRCC-ben szenvedő beteget ( $n = 157$ ) bevásárló CABOSUN klinikai vizsgálatban a gyógyszer napi 60 mg-os dózisát a standard szunitinibbel vetették össze. A vizsgálat olyan szempontból eltér a megszokottaktól, hogy egyrészt nem nagy fázis III-as vizsgálat, hanem egy randomizált fázis II-es, és nem a gyógyszeripar szponzorálta, hanem a National Cancer Institute Cooperative Group mechanizmusai szerint vezették. A vizsgálat elsődleges végpontja a PFS volt, amelyet a kabozantinib szignifikánsan javított a szunitinibhez képest (8,6 vs. 5,3 hónap, HR = 0,48,  $p = 0,0008$ ). A képalakító dokumentációt központilag is értékelték, a PFS-előny azonban konzisztens maradt (8,3 vs. 5,4 hónap, HR = 0,56;  $p = 0,0042$ ) (21). A kabozantinibkaron a válaszráta is magasabb volt (20% vs. 9%), és ezen a karon több beteg esetében észlelték a tumor valamilyen szintű megkisebbedését, mint a másikon (80% vs. 50%). 34,5 hónapos medián utánkövetésnél az OS vonatkozásában a megjelent trend ellenére sem jelentkezett még szignifikáns különbség (26,6 vs. 21,2 hónap, HR = 0,8,  $p = 0,27$ ). A kezelési karokon a leggyakoribb TRAEK-k (kezeléssel összefüggő nem kívánatos események) a hasmenés, a fáradtság és a kéz-láb szindróma voltak. Az adatok alapján a gyógyszert mind az Amerikai Egyesült Államokban, mind pedig Európában törzskönyvezték a közepes és rossz prognózisú mRCC-s betegek első vonalas kezelésére. A klinikai vizsgálat alcsoport-analíziseit is elvégezték, ezek szerint a kabozantinib a szunitinibhez képest a rossz prognózisú, de jó általános állapotú (ECOG: 0), valamint a MET-pozitív tumorról rendelkező betegek esetén hozta a legnagyobb mértékű klinikai hasznot (22).

### 5.1.4. MTORI-k az első vonalas kezelésben

Az mTORI temsirolimusz a Global ARCC randomizált fázis III-as klinikai vizsgálatban, amelybe 626, előzetesen nem kezelt, rossz prognózisú mRCC-s beteget választottak be (23), az IFN-nel szemben szignifikánsan javította a kezelt betegek teljes túlélését (OS) (10,9 vs. 7,3 hónap;  $p = 0,008$ ). A háromkarú vizsgálaton belül, a temsirolimusz plusz IFN kombináció nem mutatott értékelhető klinikai előnyt semelyik más karral szemben sem. Az eredmények alapján a temsirolimuszt ezen betegcsoport első vonalas kezelésére törzskönyvezték. A temsirolimusz használata nem terjedt el

nagymértékben, helyette a kezelőorvosok a rossz prognózisú betegek kezelésére is törzskönyvvel rendelkező VEGFR TKI-k használatát preferálták.

## 5.2. Másodvonalas kezelési opciók megelőző VEGF-TT kezelések után

Ebben a kezelési szituációban elméletileg használható lenne egy másik, szelektívebb vagy eltérő receptorprofilú VEGFR TKI, mTOR-inhibitor, immunterápia, illetve ezek kombinációi. Adatok a másodvonalas immunterápiás modalitásokkal, VEGFR TKI-val, mTOR-gátlókkal, illetve VEGFR-TKI + mTOR-gátló kombinációkkal vannak.

### 5.2.1. Másodvonalas mTORI-kezelés első vonalas VEGF-TT-k után

A 410, előzetesen szunitinib- vagy szorafenibkezelésen már átesett beteget beválasztó fázis III-as RECORD-1 vizsgálat eredményei (5) szerint az everolimusz szignifikánsan javította a PFS-t a placebohoz képest (4,9 vs. 1,9 hónap; HR = 0,33;  $p < 0,001$ ), de mellékhatásként megemelte a stomatitis, a rash, a fáradtság és a pneumonitis kialakulásának arányát. Szignifikáns OS-javulást nem sikerült kimutatni (14,8 vs. 14,4 hónap), de az eredményeket befolyásolhatta, hogy a placebo karon betegek 81%-a a progressziót követően everolimuszkezelésre váltott. Kiemelendő, hogy a vizsgálatba bevont betegek mindössze 21%-a kapta az everolimuszt másodvonalban, mert a betegek 79%-a a vizsgálatot megelőzően már egy vonalnál több kezelést kapott. Ezek az adatok az everolimusz hatásosságát bizonyítják többvonalas kezeléseket esetén is.

### 5.2.2. Másodvonalas VEGFR TKI-kezelés első vonalas VEGF-TT-k után

Az AXIS vizsgálatban (16) az axitinibet (VEGFR1-3, PDGFR, c-KIT TKI), a szunitinibnél potensebb és szelektívebb VEGFR TKI-t hasonlították össze szorafenibbel, 723 olyan mRCC-s betegen, akik már egy megelőző szisztémás kezelést kaptak. A betegek 35%-a ( $n = 251$ ) előzetesen citokint, a többiek pedig szunitinibet ( $n = 389$ ), bevacizumab + IFN-t ( $n = 59$ ) vagy temszirolimust ( $n = 24$ ) kaptak. Az axitinib a teljes populációt tekintve szignifikánsan javította a PFS-t a szorafenibhez képest (8,3 vs. 5,7 hónap; HR = 0,665;  $p < 0,0001$ ). A PFS mind az előzetes citokint (12,0 vs. 8,3 hónap, HR = 0,464;  $p = 0,005$ ), mind pedig az előzetesen szunitinibet (6,5 vs. 4,4 hónap; HR = 0,636;  $p = 0,0002$ ) kapó betegek esetén is jobbnak mutatkozott az axitinib karon. Az axitinib javította az ORR-t (23% vs. 12%) is, de az OS-ben nem sikerült különbséget detektálni (20,1 vs. 19,2 hónap, HR = 0,969,  $p = 0,344$ ). A két kar között lényeges toxicitásbeli különbség nem mutatkozott.

A cMet és az AXL mediálta rezisztenciamechanizmusokat is targetáló kabozantinibet a 658, előzetes VEGF-TT-n progrediáló, előrehaladott ccRCC-ben szenvedő

beteget bevonó fázis III-as METEOR klinikai vizsgálatban tesztelték (24). A kabozantinib (60 mg/nap) az everolimuszhoz (10 mg/nap) képest szignifikánsan javította a medián PFS-t (7,4 vs. 3,8 hónap, HR = 0,58,  $p < 0,001$ ) és a medián OS-t (21,4 vs. 16,5 hónap, HR = 0,66,  $p = 0,00026$ ). A kabozantinibbel elért PFS az eddigi vizsgálatok szerint az ebben a kezelési helyzetben elért legmagasabbnak bizonyult. A vizsgálat eredményei alapján a kabozantinib törzskönyvezésre került az előrehaladott RCC másodvonalas kezelésére. A grade 3/4 TRAE-k gyakorisága a kabozantinib karon magasabb volt (68% vs. 58%), ezek a kabozantinib esetében elsősorban kéz-láb szindróma, hypertonia, hasmenés, hányinger és thromboemboliás események voltak. TRAE miatt a kabozantinib karon 62%-ban történt dózisredukció (everolimusz karon: 25%), a medián napi dózis így végül 43 mg-nak bizonyult. Az everolimusz karon 25%-ban volt szükség AE miatti dózisredukcióra, a szer medián napi dózisa 9 mg volt a 10 mg-os kezdő dózishoz viszonyítva. TRAE miatt a kezelés megszakítására mindkét karon azonos arányban keült sor (kabozantinib: 12%, everolimusz: 11%). A kabozantinib karon a betegek 38%-a a radiológiai progresszió után is folytatta a kezelést, így itt a kezelés medán időtartama (8,8 hónap) hosszabb volt, mint az elért PFS.

### 5.2.3. Másodvonalas VEGFR TKI/mTORI kombinációs terápia első vonalas VEGF-TT-k után

Az mRCC kezelésében is vonzó terápiás stratégia két, eltérő hatásmechanizmusú, de szinergista aktivitást mutató gyógyszer kombinációja. Ilyen vonzó elképzelés volt a VEGFR TKI-k és az mTORI-k kombinációja is, azonban az ilyen irányú klinikai vizsgálatok során nem találtak szinergista hatást, ellenben a jelentősen megemelkedett toxicitásból származó hátrányok a lehetséges benefíciumokat messze meghaladták. A lenvatinib/everolimusz kombinációval azonban kedvező eredmények születtek. A lenvatinibet (VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR- $\alpha$ , RET és KIT TKI) a HOPE 205 fázis II-es klinikai vizsgálatban tesztelték, ahol 153, előzetesen VEGF-TT-n átesett beteget randomizáltak három karra (7). A betegek az egyik karon lenvatinibet (24 mg/nap,  $n = 52$ ), a másik karon everolimuszt (10 mg/nap,  $n = 50$ ), a harmadik karon pedig lenvatinibet plusz everolimuszt (18 és 5 mg/nap,  $n = 51$ ) kaptak. A lenvatinib/everolimusz kombináció az everolimuszhoz képest javította a PFS-t (14,6 vs. 5,5 hónap; HR = 0,40,  $p = 0,0005$ ), míg a lenvatinibbel szemben észlelt PFS-előny nem volt szignifikáns (14,6 vs. 7,4 hónap; HR = 0,66). A kombináció az everolimuszkarral szemben szignifikáns OS-előnyt is adott (25,5 vs. 18,4 vs. 15,4 hónap, HR = 0,51,  $p = 0,024$ ). A toxicitás ennél a kombinációnál is problémát jelentett, a grade 3/4 AE-k gyakorisága, amely elsősorban hasmenés volt, a kombinációs karon 71% volt (everolimusz karon: 50%). Dózisredukciót a kombinációs karon 71%-ban kellett alkalmazni (everolimusz karon: 26%), így a medi-

án alkalmazott dózis a kezdő dózis 75%-a lett. A kombinációs karon a betegek 24%-a fejezte be a kezelést toxicitás miatt (everolimuszkar: 12%). Az eredmények alapján a kombinációt törzskönyvezték.

#### 5.2.4. Másodvonalas ICI-terápiás lehetőségek első vonalas VEGF-TT-k után

A nivolumab egy ICI, egy anti-PD-1 monoklonális antitest, amely a PD-1 és ligandjai közötti interakciót blokkolva, a PD-1/PD-L1 függő negatív regulációt kikapcsolva fokozza az aktivált T-sejtek funkcióit. A CheckMate-025 vizsgálatban a nivolumabot everolimusszal szemben vizsgálták 821, előrehaladott világos sejtvesekarcinómás (ccRCC) betegen, akik egy vagy két megelőző VEGF-TT-n már progrediáltak. A betegek 23%-a már több mint egy vonal megelőző anti-angiogenetikus kezelést kapott. A nivolumab javította az OS-t (25,0 vs. 19,6 hónap, HR = 0,73,  $p = 0,002$ ). A túlélési előny a betegek prognosztikai besorolásától, a megelőző VEGF-TT-k számától és a PD-L1 expresszió szintjétől függetlenül minden alcsoportban realizálódott. A nivolumab a teljes válaszrátát (objective response rate – ORR) is szignifikánsan emelte (25% vs. 5%;  $p < 0,001$ ). A medián PFS-ben azonban nem sikerült különbséget kimutatni (4,6 vs. 4,4 hónap, HR = 0,88,  $p = 0,11$ ). A nivolumab medián PFS-e rövidebbnek bizonyult a medián kezelési időnél, amely konzisztens azzal a ténnyel, hogy a betegek 38%-át progresszió túl is kezelték [25]. A nivolumab a grade 3/4 kezeléssel összefüggő nemkívánatos események tekintetében is jobbnak bizonyult az everolimuszhoz (19% vs. 37%). A vizsgálat eredményei alapján a nivolumab-monoterápia törzskönyvezésre került az előrehaladott RCC másodvonalas kezelésére. A később elvégzett alcsoport-analízisek szerint a nivolumabkezelésből a legtöbbet a rossz prognózisú vagy két VEGF-TT-t kapott betegek profitáltak [26].

A fázis I-es CheckMate-016 vizsgálatban [27] a nivolumab és az ipilimumab (anti-CTLA-4 monoklonális antitest) kombinációit is vizsgálták mRCC-s betegeken. A betegek körülbelül fele már kapott megelőző VEGF-TT kezelést. A NIVO/IPI karokon a betegek három séma szerint kapták a kezeléseket. Az egyik karon 3 mg/kg nivolumabot plusz 1 mg/kg ipilimumabot (N311,  $n = 47$ ), a másik karon 1 mg/kg nivolumabot plusz 3 mg/kg ipilimumabot (N113,  $n = 47$ ), a harmadik karon pedig 3 mg/kg nivolumabot plusz 3 mg/kg ipilimumabot (N313,  $n = 6$ ) alkalmaztak (q3w, 4x), amelyet 3 mg/kg (q2w) fenntartó nivolumab-monoterápia követett. Az ORR, minden kart figyelembe véve, 40,4% volt. Az N311-karon 5/47 beteg (10,6%) komplett, 14/47 beteg pedig (29,8%) parciális remissziót ért el. Ebben a vizsgálatban tesztelték a nivolumab/szunitinib, illetve a nivolumab/pazopanib kombinációkat is, de a magas incidenciával jelentkezett magas gradusú toxicitások miatt ezeknek a kombinációknak a fejlesztését limitált jelentőségűnek ítélték [28].

Az immunterápiás vizsgálatokkal kapcsolatban számos megválaszolatlan kérdés merült fel. A legfontosabb probléma a valós klinikai haszon és a kezelés hatékonyságának, illetve a terápia szükséges hosszának megítélése. Úgy tűnik, hogy az egyéb típusú kezeléseknél referenciastandardnak tekintett tumorválasz-értékelési rendszer, a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v.1.1 csak korlátozottan és limitációkkal használható, többek között a pszeudoprogresszió jelensége miatt. Emiatt számos anti-PD-(L)1 ágenset vizsgáló klinikai vizsgálatban megengedett volt a kezelés folytatása az első progresszió túl is, addig, amíg a vizsgáló a kezelést klinikai hasznot hozónak véleményezte, és definitíven létezik a betegek olyan alcsoportja, akik esetében az első progressziót követően fenntartott nivolumabkezelés mellett a későbbiekben tumorvolumen-csökkenés detektálható.

#### 5.2.5. Választási szempontok a másodvonalas terápiás lehetőségekből első vonalas VEGF-TT-k után

##### 5.2.5.1. Bizonyítottan inferior szerek

A rendelkezésre álló kezelési opciókból az everolimusz és a szorafenib alkalmazása nem javasolt, tekintve, hogy az előző három, a másik pedig egy klinikai vizsgálatban alulmaradt a komparátor szerekkel szemben. Ennek ellenére az everolimusz és a szorafenib bizonyos körülmények között alkalmazható, különösen akkor, ha más kezelési opció nem jön szóba.

##### 5.2.5.2. Választás a bizonyítottan OS-előnyt adó szerek közül

A vonatkozó irányelvek szerint a preferált szerek a kabozantinib és a nivolumab, a fázis III-as klinikai vizsgálatok során mutatott definitív OS-előnyük alapján. Egy adott beteg esetében a választás meglehetősen nehéz lehet, hiszen a kabozantinibet és a nivolumabot direkt módon még klinikai vizsgálatban nem hasonlították össze. A lenvatinib/everolimusz kombináció is szóba jön a kimutatott OS-előny alapján, azonban a kombinációval kapcsolatban rendelkezésre álló evidenciaszint egyelőre alacsonyabb, s ezt a kombinációt sem hasonlították még össze sem nivolumabbal, sem kabozantinibbel.

A beteg számára leghasznosabbnak vélt kezelési opció meghatározásában segítségünkre lehetnek az alcsoport-analízisek, de fontos kiemelni, hogy az utólagos alcsoport-analízisek számos veszélyt rejtnek magukban, és tényleg vihetik gondolkodásunkat. Az alcsoport-analízisek alapján nyert adatok sokkal inkább hipotézisgenerálók, mint egzakt klinikai adatok, amelyeknek oka az, hogy a vizsgálatokat nem az alcsoportok közötti különbségek kimutatására tervezték, az analízisek sokszor post hoc jellegűek, így előre nem látható faktorok és kiegyensúlyozatlanságok zavarhatják a nyert adatok helyes értelmezését.

**1. táblázat.** Első vonalas VEGF-TT kezelések utáni másodvonalas vizsgálatok

	AXIS	CheckMate-025	METEOR	HOPE 205	RECORD-1
Kísérletes kar (E)	axitinib (n=361)	nivolumab (n=410)	kabozantinib (n=330)	lenvatinib + everolimusz (n=51)	everolimusz (n=277)
Komparátor kar (C)	szorafenib (n=362)	everolimusz (n=411)	everolimusz (n=328)	len (n=52) vagy everolimusz (n=50)	placebo (n=139)
Vizsgálói/központi értékelés	központi	vizsgálói	központi	központi	központi
mPFS E/C, hónap	4,8/3,4 HR 0,74; p=0,011	4,6/4,4 HR 0,88; p=0,11	7,4/3,8 HR 0,58; p<0,001	12,8/5,6 HR 0,45; p=0,0029	4,9/1,9 HR 0,33; p<0,001
mOS E/C, hónap	15,2/16,5 HR 0,997; p=0,4902	25,0/19,6 HR 0,73; p=0,002	21,4/16,5 HR 0,66; p=0,0003	25,5/15,4 HR 0,51; p=0,024	14,8/14,4 HR 0,87; p=0,162
ORR E/C, %	11/8 p=0,11	25/5 p<0,001	17/3 p<0,0001	35/0 p<0,0001	2/0 NA
Progresszív betegség E/C, %	26/26	35/28	12/27	4/8	19/54

**2. táblázat.** Másodvonalban törzskönyvezett gyógyszerek toxicitási jellemzői

	AXIS	CheckMate-025	METEOR	HOPE 205	RECORD-1
Kísérletes kar (E)	axitinib (n=361)	nivolumab (n=410)	kabozantinib (n=330)	lenvatinib + everolimusz (n=51)	everolimusz (n=277)
Komparátor kar (C)	szorafenib (n=362)	everolimusz (n=411)	everolimusz (n=328)	lenvatinib (n=52) vagy everolimusz (n=50)	placebo (n=139)
A kezelés medián hossza E/C, hónap	8,2/5,2	5,5/3,7	8,3/4,4	7,6/4,1	4,7/2,0
Dózsiredukciók E/C, (%)	34/54	-/26	62/25	71/26	7/1
Kezelés megszakítása E/C, (%)	4/8	8/13	12/11	24/12	13/NA
Minden grade 3/4 AE E/C, (%)	66/68	53/56	71/60	71/50	NA

### 5.2.5.2.1. Analízis a hatásossági adatok alapján

A progressziómentes túlélési adatokat tekintve a leghatásosabb megközelítésnek a lenvatinib-everolimusz kombináció tűnik, amelyet a kabozantinib követ. A HR-ek analízise alapján a teljes túléléseket vizsgálva is ez a szekvencia realizálódik. A tumorválaszokat illetően a legmagasabb válaszrátával a lenvatinib-everolimusz, illetve a nivolumabkezelés rendelkezik. Fontos kiemelni, hogy a lenvatinib-everolimusz kombináció adatai egy fázis II-es vizsgálatból származnak, nem történt megerősítő vizsgálat, és a gyakorlat sem igazolta még vissza ezeket az adatokat, így ezek evidenciaszintje alacsonyabb, mint a nivolumab és a kabozantinib hasonló adatai (**1. táblázat**).

### 5.2.5.2.2. Analízis a toxicitási profil alapján

Az összes másodvonalban törzskönyvezett gyógyszernek megvan a maga sajátos, szerre jellemző toxicitási profilja. A toxicitási profilra utaló és a PFS-eredményeket is tük-

röző medián kezelési időket tekintve a klinikai vizsgálatok experimentális karjainak adatai között lényeges differencia nem látszik. A grade 3/4 toxicitások aránya a nivolumab esetén tűnik a legalacsonyabbnak. A kezelések közben végrehajtott dózsiredukciók száma alapján az axitinib toxicitása alatta marad a kabozantinib és a lenvatinib toxicitásának. A TRAE-k miatt történő kezelésmegszakítások számát tekintve a lenvatinib, illetve a kabozantinib vezet. A METEOR vizsgálatban a kabozantinib 60 mg-os kezdeti dóziséhez képest a medián napi dózis végül 43 mg volt, a betegek 62%-ában kellett dózsiredukciót végrehajtani. A lenvatinib-everolimusz kombinációban is csak a tervezett lenvatinib kezdő dózis 25%-át sikerült medián kapott dózisként realizálni a dózsiredukció igénylő toxicitások magas száma (71%) miatt (**2. táblázat**).

### 5.2.5.2.3. Az MSKCC szerinti prognosztikai csoportok szerepe

A METEOR vizsgálatban a kabozantinib az everolimuszhoz képest minden prognosztikai alcsoportban jobb

PFS-t produkált (MSKCC jó: HR = 0,54, közepes: HR = 0,56, rossz: HR = 0,8), de a kezelés előnye a jó/közepes prognózisú csoportban kifejezettebb. A CheckMate-025 vizsgálatban a nivolumab minden prognosztikai alcsoportban OS-előnyt mutat az everolimuszhoz képest (IMDC jó: HR = 0,80, közepes: HR = 0,81, rossz: HR = 0,48), de a kezelés előnye a rossz prognózisú csoportban a legkifejezettebb. A betegek beválasztáskori MSKCC prognosztikai beosztását figyelembe véve az AXIS klinikai vizsgálatban jóval magasabb volt a rossz prognózisú és alacsonyabb volt a jó prognózisú betegek aránya, mint a CheckMate-025 vagy a METEOR vizsgálatban. A jó prognózisú betegcsoportban az axitinib 6,4 hónap PFS-előnyt mutatott a szorafenibbel szemben (1,1 vs. 4,7 hónap), míg a METEOR-ban ugyanebben a betegcsoportban a kabozantinib szemben csak 2,4 hónapos előnyt mutatott (7,5 vs. 5,1 hónap). A legjobb eredményeket a HOPE 205 vizsgálatban lehetett látni, ahol a lenvatinib/everolimusz kombináció az everolimuszhoz képest 10,3 hónapos előnyt mutatott (20,1 vs. 9,8 hónap).

#### 5.2.5.2.4. A megelőző kezelések hatásának vizsgálata

A METEOR vizsgálatban az előzetesen szunitinibkezeléssel átesett betegek mOS-e 21,4 vs. 16,5 hónap volt a kabozantinib javára (HR = 0,66), míg pazopanib-előkezelés esetén ezek az értékek 22 vs. 17,5 hónapnak bizonyultak (HR = 0,66). Az adatok alapján úgy tűnik, másodvonalas kabozantinibterápia esetén a VEGFR TKI-előkezelés modalitásának nincs jelentősége. A CheckMate-025 vizsgálatban az előzetesen szunitinibkezelést kapott betegek mOS-e a nivolumabkaron 23,6, míg az everolimuszkaron 19,8 hónap volt (HR = 0,60). Megelőző pazopanibkezelés esetén a mOS a nivolumabkaron nem volt becsülhető az everolimuszkar 17,6 hónapjával szemben (HR = 0,81). A relatív házardok értékei szerint valószínű, hogy a szunitinib-előkezelést kapó betegek jobban profitálnak a nivolumabkezelésből, mint az előzetesen pazopanibot kaptak. Mindkét vizsgálat adatai szerint úgy tűnik, hogy a megelőző terápiák száma nem befolyásolja sem a kabozantinib, sem a nivolumab relatív hatékonyságát. Az axitinib esetén a szunitiniben előzetesen hosszabb PFS-t elért betegek medián PFS-e nem különbözött a rövid megelőző PFS-t mutató betegcsoporttól, azonban a hosszabb szunitinib-előkezeltség hosszabb medián teljes túléléssel párosult (18,1 vs. 11,7 hónap).

#### 5.2.5.2.5. A csontmetasztázisok szerepe

A METEOR vizsgálatban a csontmetasztázisokkal rendelkező betegek medián PFS-e 7,4 hónap volt a kabozantinib-, míg 2,7 hónap az everolimuszkaron (HR = 0,33). Ebben a betegcsoportban az mOS vonatkozásában is jobb volt a kabozantinib (20,1 vs. 12,1 hónap, HR = 0,54). Az adatok alapján úgy tűnik, a csontmetasztázissal rendelkező betegek különösen sokat profitálnak a kabozan-

tinibkezelésből. Hasonló adatokat mutat a CABOSUN vizsgálat alcsoportanalízise is, itt a csontmetasztázisokkal rendelkező betegek esetén a kabozantinibkezelés különösen előnyös a szunitinibbel összevetve (HR = 0,54).

#### 5.2.5.2.6. A tumoros terheltség szerepe

Az axitinib és a kabozantinib, valamint a lenvatinib esetén a medián PFS kedvezőbb volt azoknál a betegeknél, akiknek a tumoros terheltsége a klinikai vizsgálatba beválasztott betegek medián tumoros terheltségénél kevesebb volt. Ebben a betegcsoportban az axitinib, illetve a kabozantinib által elért medián PFS-ek mértéke majdnem megegyezett (8,3 hónap axitinib, 8,1 hónap kabozantinib). Ugyanez fogalmazható meg a teljes túlélés vonatkozásában is (23,8 hónap az axitinib és 22 hónap a kabozantinib esetében). A magasabb tumoros terheltséggel rendelkező betegek esetében a kabozantinib OS-eredményei tűnnek jobbnak (9,8 hónap axitinib, 18,1 hónap kabozantinib).

#### 5.2.5.2.7. Összefoglalás

A nivolumab és a kabozantinib a két első olyan törzskönyvezett kezelési opció, amely fázis III klinikai vizsgálatban kimutatott OS-előnyt ad ebben a kezelési helyzetben, azaz az első vonalas VEGFR TKI alkalmazását követő progresszió esetén. Az ESMO újonnan bevezetett MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale) értékelése szerint a legtöbb beteg számára a nivolumab a választandó kezelési opció, mert a betegek meghatározott frakciója hosszú tumorválaszt és hosszú túlélést mutat. Annak ellenére, hogy közvetlen összehasonlító vizsgálat a két kezelési lehetőség vonatkozásában nem történt, az alcsoport-analízisek alapján úgy tűnik, hogy a jó prognóziú és csontmetasztázissal rendelkező betegek inkább a kabozantinib, míg a rossz prognózisú betegek inkább a nivolumabkezelésből profitálhatnak többet másodvonalban. Értelemszerűen, a helyes értékelés elkerülhetetlen a másodvonalas kezelésre kerülő betegek esetében elvégzett prognosztikai besorolás nélkül, amelyet minden esetben el kell végezni.

A közlemény későbbi részében ismertetésre kerülnek majd a modern immunterápiákat tartalmazó első vonalas kezelési opciók. Amennyiben azonban az első vonalas kezelésbe ezeket nem tudjuk integrálni, s a helyi lehetőségek miatt az első vonalas kezelés bázisszere egy VEGFR TKI, a kezelési vonalak esetleges limitáltsága rendkívül nehéz helyzetbe hozhatja a kezelőorvost. Közép-Európa számos országában csak két vonal kezelés finanszírozott mRCC-ben, ami azt jelenti, hogy a másodvonalas kezelés meghatározásában fájdalmas döntésre kényszerülhetünk egy második generációs VEGFR TKI (axitinib, kabozantinib) és egy ICI között (nivolumab). Tekintetbe véve azt, hogy egy ICI-kezelés (nivolumab) hosszú távú betegségkontrollt és túlélést biztosíthat egy meghatározott betegcsoport részére, rendkívül vonzó opció lehet másodvonalban. Sajnos, a CheckMate-025

adatai szerint, a betegek közel 30%-a progrediál az első két hónapos, további 15-15%-a pedig az elkövetkezendő két-két hónapos staging periódusok alatt. Látható, hogy a klinikai vizsgálati adatok szerint a másodvonalas nivolumabkezelésre kerülő betegek 60%-a relatíve gyorsan progrediál, így harmadvonalas kezelési lehetőségek híján a további kezelésük nem megoldott. Ugyanez igaz azokra a betegekre, akik esetében másodvonalas VEGFR TKI került alkalmazásra az alacsony tumortömeg és az első vonalas VEGFR TKI-kezelésen mutatott kedvező biológia kapcsán, mert a másodvonalon történő progressziót követően eleshetnek az immunterápia hosszú távon realizálódó beneficiumaitól.

### 5.2.5.3. A PFS-előnyt adó szerek szerepe

Az axitinib másodvonalban csak PFS-előnyt mutatott a szorafenibbel szemben. A hiányzó OS-előny ellenére az axitinib továbbra is kezelési opció maradhat, többek között a kabozantinibre vagy nivolumabra alkalmatlan betegek kezelése céljából, vagy olyan esetekben, amikor az OS-előnyt adó szerek nem finanszírozottak. A másodvonalas axitinibkezelés VEGFR TKI után szintén megfontolandó jó prognózis, az első vonalas VEGFR TKI-kezelésen hosszú PFS-t produkáló, alacsony tumoros terheltséggel rendelkező, s a kezelést jól toleráló betegek esetén. Az axitinib használatát illetően egyre több, a valós klinikai gyakorlatot tükröző adat lát napvilágot, amelyek szerint az effektív mellékhatás-menedzsmenttel és a toxicitáshoz igazított dózisztitrálással az axitinib klinikai hatékonysága az AXIS adataihoz képest jelentősen fokozható [29]. Fontos megjegyezni, hogy a másodvonalas kezelést illetően az axitinibet sem a kabozantinibbel, sem pedig a nivolumabbal nem vetették még össze.

Az everolimusz másodvonalban a placebohoz képest szignifikánsan növelte a PFS-t. A nivolumab és a kabozantinib azonban az everolimuszhoz képest szignifikáns OS-előnyt mutatott VEGF-TT-n átesett betegek kezelésében, így az everolimusz szerepe ebben a kezelési helyzetben jelentősen visszaszorult. Nem szabad azonban elfelejteni, hogy az everolimusz törzskönyvező vizsgálatában a betegek jelentős hányada a gyógyszert harmad-, illetve többedvonalban kapta, így ez a kezelési lehetőség megmaradhat a későbbi vonalakra, mint értékes terápiás opció. Számos vizsgálat adatai szerint, az mTOR, TSC1- és TSC2-mutációkkal rendelkező betegek kedvezőbb választ mutathatnak a gyógyszerre. Fontos azonban megjegyezni, hogy jelenleg nincs elegendő evidencia arra vonatkozóan, hogy ezek a mutációk milyen mértékben kell, hogy befolyásolják a kezelés megválasztását.

## 5.3. Első vonalas ICI-bázisú kezelések

Az első vonalas ICI-kezelések fejlesztésében bár többféle elgondolás létezik, de alapvetően három elvi megközelítés van. Az első szerint a másodvonalban már hatásosnak bizonyult anti-PD-1/anti-PD-L1 ICI-k hatásosak le-

hetnek első vonalas monoterápia formájában is. A második elgondolás szerint első vonalban az immunterápiák hatékonysága úgy fokozható, ha a standard immunterápiához egy más módon ható immunterápiát (CTLA-4-blokkoló) adunk, mert egy kettős immuncheckpoint gátlással az immunrendszer aktiválása esetleg szinergista módon fokozható. A harmadik megközelítés az, hogy első vonalban a standard immunterápiát egy, a vesekarcinóma kezelésében már hatásosnak talált másik gyógyszerrel egészítsük ki. A VEGF-TT-k esetében ismert, hogy előnyösen módosíthatják a kifejlődő tumorrelenes immunválaszt oly módon, hogy elősegíthetik a T-sejtek belépését a tumorba, valamint intratumorálisan csökkenthetik az immunválaszt gátló citokinek termelését és a regulátoros T-sejtek felszaporodását. Ennélfogva a VEGF jelátviteli út vonal aktivitását gátló kezelések csökkenthetik a tumor indukálta immun-suppressziót, és a tumor érzékenyebbé válhat az immunterápiás kezelésekre. Ennek a mechanizmusnak különös jelentősége lehet fokozott VEGF-termelődést mutató tumorok esetén (mint például az mRCC), ahol a VEGF mediálta T-sejt-suppresszió kulcsszerepet játszat.

Ezen elgondolások mentén került sor az első vonalas anti-PD-1/anti-PD-L1 monoterápia, az anti-PD-(L)1/anti-CTLA4 és az anti-PD-(L)1/VEGF TT kombinációk fejlesztésére.

### 5.3.1. Első vonalas anti-PD-1/anti-PD-L1 ICI-monoterápia

A pembrolizumab egy anti-PD-1 monoklonális ICI-antitest. Egy fázis II-es, nem randomizált klinikai vizsgálatban első vonalban kezelték a szerrel (200 mg, q3w) összesen 110, világos sejtes mRCC-ben szenvedő beteget. Az ORR 38,2% volt [30], a medián PFS pedig 6,9 hónap. A PD-L1-et expresszáló tumorral rendelkező populációban az ORR 50,0% volt, 6,5%-os komplett remissziós rátával. A hat hónapos OS-ráta 92,4%-nak bizonyult [31].

Az IMmotion150 klinikai vizsgálat az első olyan randomizált klinikai vizsgálat, amely az mRCC kezelésében első vonalban alkalmazott anti-PD-L1-kezelést vizsgálta. 305, előzetesen nem kezelt mRCC-s beteget randomizáltak három karra. Az első karon a betegek bevacizumab plusz atezolizumabot, a második karon atezolizumab-monoterápiát, a harmadik karon pedig szunitinibet kaptak. Az eredmények szerint az atezolizumab/bevacizumab karon a medián PFS 11,7 hónap volt, a szunitinibkar 8,4 hónapjával szemben (HR = 1,00). Az atezolizumab-monoterápia medián PFS-e 6,1 hónap volt (HR = 1,19). A PD-L1+ populációban az atezolizumab/bevacizumab medián PFS-e 14,7 hónapnak bizonyult a szunitinib 7,8 hónapjával szemben (HR = 0,64; 95%-os CI: 0,38–1,08). Az atezolizumab-monoterápia esetén a medián PFS 5,5 hónap volt (HR = 1,03). Az OS- adatok értékelése valószínűleg igen nehéz lesz, mert az atezolizumab-monoterápián progrediáló betegek kezelését ki lehetett egészíteni bevacizumabbal [32].

### 5.3.2. Másodvonal első vonalas anti-PD-1 ICI után

Bármilyen VEGF-TT szóba jöhet, bármelyik VEGFR TKI szerepet játszhat ebben a kezelési helyzetben. Az adatok nagyon limitáltak.

A Gustave Roussi Intézet közölt egy retrospektív analízist 127, első vonalban immun-checkpoint inhibitorral kezelt betegről. 107 beteg esetében ez nivolumab volt. 78 beteg progrediált az első vonalas ICI-n, 22 beteg (28%) nem kapott további kezelést, azonban 56 beteg esetében történt másodvonalas terápia. A betegek 32%-a kabozantinibbel, 44%-a axitinibbel, 24%-a pedig más ágenssel kapott kezelést. A kabozantinibet más, nem kabozantinib másodvonalas kezelést kapó betegek esetében 27%-ban használták harmad- és 73%-ban későbbi vonalakban. A betegszám rendkívül kevés, azonban úgy tűnik, hogy a másodvonalban alkalmazott második generációs tirozinkináz-inhibitorok között a válaszráták tekintetében drámai különbség nincs, azonban kiemelendő, hogy kabozantinibkezelés mellett legjobb tumorválaszként nem észleltek progressziót (33).

### 5.3.3. Első vonalas ICI/ICI kombinációs kezelés (anti-PD-1/anti-CTLA-4 kombináció)

#### *Nivolumab/ipilimumab kombináció*

A CheckMate-214 fázis III-as klinikai vizsgálatban 1096, első vonalas kezelésem induló, előrehaladott világos sejtes hisztológiával rendelkező RCC-s beteget randomizáltak két karra (10). Az egyik karon a betegek először 4 dózis 3 hetente adott nivolumab (3 mg/kg) plusz ipilimumab (1 mg/kg) kezelést kaptak, amelyet fenntartó nivolumab (3 mg/kg, q2w) követett, míg a másik karon a terápia a standard szunitinib (50 mg/nap 4/2) volt (34). A vizsgálat elsődleges végpontjai az IMDC közepes (61%) és rossz prognózisú (16%) betegek esetén az OS, az ORR és a PFS voltak, de jó prognózisú betegek (23%) is beválasztásra kerültek. A betegek 28%-a PD-L1-pozitív volt, a  $\geq 1\%$  immunhisztokémiai festődési küszöböt alkalmazva. 25,2 hónapos medián utánkövetési időnél az IMDC közepes és rossz prognózisú betegek esetén a nivolumab/ipilimumab karon a medián OS-t még nem érték el, míg ez az érték a szunitinibkaron 26,0 hónapnak bizonyult (HR = 0,63;  $p < 0,001$ ). A 18 hónapos OS-ráta tekintetében a nivolumab/ipilimumab szignifikánsan jobb volt a szunitinibkarnál (75% vs. 60%, HR = 0,62;  $p < 0,001$ ). Az OS a PD-L1-státuszról függetlenül jobbnak bizonyult a nivolumab/ipilimumab kezelés mellett, de a pozitív PD-L1 státusz esetén az OS-különbség kifejezettebb volt. Az ORR tekintetében is jobbnak bizonyult a kombinációs kar, itt az ORR 42%, a szunitinibkaron pedig 27% volt,  $p < 0,001$ ). A komplett remissziók a kombinációs karon 9%-ban, a szunitinibkaron pedig 1%-ban fordultak elő. A nivolumab/ipilimumab keze-

lés PFS-előnyt is adott (11,6 vs. 8,4 hónap, HR = 0,82;  $p = 0,03$ ), amely azonban a választott statisztikai metodikával nem bizonyult szignifikánsnak. A nivolumab/ipilimumab karon a Grade 3/4 TRAE-k aránya kevesebb volt, mint a szunitinibkaron (46% vs. 63%), érdekes módon azonban a nivolumab/ipilimumab karon a kezeléseket többször kellett megszakítani TRAE miatt (22% vs. 12%). A jó prognózisú betegcsoportot tekintve azonban a 18 hónapos OS-rátákban nem volt különbség a karok között, és ebben a betegcsoportban a szunitinib mind az ORR (52% vs. 29%,  $p < 0,001$ ), mind a PFS (25,1 vs. 15,3 hónap) tekintetében jobbnak bizonyult. A kombinációs nivolumab/ipilimumab kezelés adta kiemelkedő klinikai eredmények miatt a nivolumab/ipilimumab kombináció ma az IMDC közepes és jó prognózisú előrehaladott veserák egyik kezelési standardja, teljesen átalakítva az eddigi vonatkozó kezelési irányelveket. Megjegyzendő, hogy a kombináció európai törzskönyvezése során felvetődött, hogy szabad-e a kombinációt első vonalas nivolumabvizsgálat nélkül törzskönyvezni, mert a kombináció megítélésében a bizonyítékok alapján nem lehetett pontosan definiálni a klinikai eredményekben megmutatkozó hatásban az ipilimumab hozzáadott értékét, de a vizsgálati adatok alapján az ipilimumab definitív toxicitása megfigyelhető volt. A kérdés tisztázásához hozzájárultak a már futó anti-PD-L1 ICI-kkel futó első vonalas vizsgálatokban kapott, a kombinációs kezelésnél szerényebb eredményei.

### 5.3.4. Másodvonalas kezelések első vonalas ICI/ICI kombinációs kezelés (anti-PD-1/anti-CTLA-4 kombináció) után

Az anti-PD-1/anti-CTLA-4 kombinációs kezelés sikerességét követően adandó másodvonalas kezelési lehetőségek meghatározása még nem történt meg, a vonatkozó evidenciák meglehetősen gyengék vagy hiányoznak. Elméleti alapon, mivel a tumor kezelésére még ez ideig nem használták a VEGF-TT-eket, valószínűleg bármelyik első vonalas kezelésként elfogadott VEGFR TKI szóba jöhet, esetleg a másodvonalban elvégzett prognosztikai besorolásnak megfelelően. Az a gondolat sem elvetendő, hogy a másodvonalas nem ICI-bázisú kezelések is szóba jöhetnek, így esetleg az axitinib, súlyozottabban a kabozantinib vagy akár a lenvatinib-everolimusz kombináció is alkalmazható.

Egy kis, 38 beteget bevonó, fázis II-es, nem randomizált vizsgálatban, amelyben nivolumab/ipilimumab megelőző kezelést kapó betegek is voltak, azt találták, hogy a dózistitrált axitinib ICI-kezelést követően jelentős klinikai hatással bírhat (PFS: 9,2 hónap, ORR: 40%) (35). Kisebb retrospektív adatgyűjtések eredményei szerint a kettős ICI-kezelést követően alkalmazott VEGFR TKI-k esetében az mPFS nyolc hónap is lehet.

Egy másik, kisebb, multicentrikus, retrospektív vizsgálat adatai szerint a kettős ICI-blokádon történő prog-

ressziót követő másodvonalas terápia esetén a kezelés sikertelenségéig eltelt idő (time to treatment failure – TTF) első generációs TKI-val (szunitinib/pazopanib) nyolc, második generációs TKI-val (axitinib/kabozantinib) pedig hét hónap volt.

Egy harmadik retrospektív analízis kapcsán 33, első vonalban nivolumab/ipilimumab kombinációt kapó betegek esetét dolgozták fel. A betegek másodvonalban szunitinibet, pazopanibot, axitinibet és kabozantinibet kaptak. 36%-uknál parciális remissziót, míg 13%-uknál stabil állapotot sikerült elérni [36].

### 5.3.5. Első vonalás anti-PD-1-monoterápia, rezisztencia esetén anti-CTLA-4-boosttal

Jó néhány jelenleg is futó klinikai vizsgálatban a kezelést anti-PD-1-monoterápiával kezdik, amelyet anti-CTLA-4-kezeléssel egészítenek ki progresszió vagy sokáig fennálló stabil betegség esetén. Ilyen például a HCRN GU16-260 vizsgálat, ahol a kezelést nivolumab-monoterápiával indítják, CR vagy PR esetén a beteg fenntartó nivolumabot kap. Progresszió vagy egy éven túli stabil betegség esetén egy négyciklusos ipilimumabboost következik, s ha ezzel sikerül választ elérni, a beteget fenntartó nivolumabkezelésre teszik. A vizsgálat folyik, várjuk az eredményét (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03117309).

### 5.3.6. Első vonalás VEGF TT/ICI (anti-PD-1/PD-L1) mAb kombinációk

#### 5.3.6.1. Atezolizumab/bevacizumab kombináció

Az IMmotion151 egy fázis III klinikai vizsgálat, amelyben az atezolizumab/bevacizumab kombinációs kezelést hasonlították össze a szunitinibbel, 915, világos sejtes és/vagy sarcomatoid hisztológiával rendelkező mRCC-s beteg első vonalás kezelésében [37]. A betegeket két karra randomizálták. Az egyik karon a kezelés atezolizumab (1200 mg q3w) és bevacizumab (15 mg/ttkg, q3w) kombináció, a másikon standard dozírózású szunitinib volt. A betegeket többek között a PD-L1-státusz szerint is stratifikálták (<1%-os vs. ≥1%-os PD-L1-expresszió a tumort infiltráló immunsejteken). A vizsgálat végpontjai a PD-L1-pozitív betegek esetén meghatározott PFS, illetve az ITT-populációra vetített OS voltak. A PD-L1-pozitív betegek az ITT-populáció 40%-át adták. 15 hónapos medián utánkövetést követően az atezolizumab/bevacizumab karon a PD-L1-pozitív betegcsoportban a medián PFS 11,2 hónap volt a szunitinibkar 7,7 hónapjához képest (HR = 0,74, szignifikáns) [95%-os CI: 0,57–0,96]. A PFS-előny az összes analizált alcsoportban realizálódott (MSKCC prognosztikai csoportok, májajtétes betegek, sarcomatoid hisztológia). Az adatok értelmezését zavarja, hogy a vizsgálókkal szemben, a képkötő dokumentáció centrális értékelése a karok közti PFS-ada-

tok vonatkozásában a HR-t csak 0,93-nak (nem szignifikáns) találta. A vizsgálók által elvégzett, és a központi értékelés közötti diszkordancia magyarázata még nem született meg. A medián 24 hónapos utánkövetés adatai szerint az OS-adatok még nem érettek, az ITT-populációt alapul véve, a két kar közötti OS-differencia vonatkozásában a HR 0,93, és az eltérés nem szignifikáns. A TRAE-k vonatkozásában az atezolizumab/bevacizumab kar kedvezőbb profilt mutat, itt a betegek 40%-ában észleltek grade 3/4 nemkívánatos eseményt, szemben a szunitinibkaron észlelt 54%-kal. A leggyakoribb mellékhatások a hypertonia, a fáradtság, a hasmenés és a proteinuria voltak.

#### 5.3.6.2. Avelumab/axitinib kombináció

A JAVELIN Renal 101 fázis III vizsgálatba 886, előzetesen még kezelést nem kapott világos sejtes mRCC-s beteget randomizáltak. A betegek az egyik karon avelumab/axitinib (avelumab: 10 mg/kg q2w, axitinib: 5 mg BID) kezelést, a másik karon pedig standard szunitinibet kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontja a PFS és az OS javulása volt a PDL-1-pozitív alcsoportban. PDL-1-pozitívnek akkor minősítették a tumort, ha az immunsejtek több mint 1%-a festődött pozitívan. 52 hét medián utánkövetési időnél a PD-L1-pozitív alcsoportban (N = 560, 63,2%) a kombinációs kezelés PFS-eredményei lettek a jobbak (13,8 vs. 7,2 hónap, HR = 0,61; p < 0,0001). A válaszráta (RR) vonatkozásában is jobbnak bizonyult az axitinib/avelumab kar (55,5% vs. 25,5%), és a komplett remissziók (CR) aránya is itt volt magasabb (4,4% vs. 2,1%). Az eredmények szerint az avelumab/axitinib kezelés függetlenül a tumor PD-L1-státuszától, a teljes populációt tekintve is szignifikánsan javította a PFS-t a szunitinibhez képest (13,8 vs. 8,4 hónap, HR = 0,69; p < 0,0001). A grade 3/4 TRAE-k incidenciája hasonló volt a két karon (71,2% vs. 71,5%). A leggyakoribb toxicitások közé a hasmenés, a hypertonia, a fáradtság és a hányinger tartozott, míg a leggyakoribb immuntoxicitás a hypothyreoidismus (24%) volt [38].

#### 5.3.6.3. Pembrolizumab/axitinib kombináció

A KEYNOTE-426 fázis III-as első vonalás klinikai vizsgálatba világos sejtes jellemzőkkel bíró, mRCC-ben szenvedő betegeket vontak be [34]. A betegeket két karra randomizálták. Az egyik karon a kezelés pembrolizumab/axitinib, a másik karon pedig standard szunitinib volt. A pembrolizumab dózisa 200 mg volt háromhete, az axitinibé 5 mg naponta kétszer, megengedett dóziseszkaláció mellett. A kezeléseket tolerálhatatlan toxicitásig vagy progresszióig folytatták. A pembrolizumab esetén a maximális ciklusszám 35 volt, és a komplett remissziót elérő betegek esetén a kezelést fel lehetett függeszteni. 861 beteget randomizáltak, a karokon körülbelül 30% volt az IMDC szerinti jó prognózisú bete-

**3. táblázat.** Első vonalas ICI-bázisú kezelések

Kontroll	Komparátor	PFS ELŐNY (HR)	OS ELŐNY (HR)
Szunitinib	nivolumab/ipilimumab	nem [0,98]	igen [0,68]
Szunitinib	bevacizumab + atezolizumab	igen [0,83]	nem [0,81]
Szunitinib	axitinib + avelumab	igen [0,69]	nem [0,78]
Szunitinib	axitinib + pembrolizumab	igen [0,69]	igen [0,53]
Szunitinib	lenvatinib + everolimusz vs. lenvatinib/pembro rolizumab	várjuk	várjuk
Szunitinib	kabozantinib/nivolumab	várjuk	várjuk

gek aránya. A PDL-1-státusz tekintetében akkor tekintettek egy tumort pozitívnak, ha a kombinált pozitív pontrendszer (combined positive score – CPS) szerint értékelve meghaladta az 1%-os határt. A karokon körülbelül a betegek 60%-a volt ilyen. 12,8 hónapos utánkövetést követően a PFS 15,1 hónap volt az axitinib/pembrolizumab karon a szunitinibkar 11,1 hónapjához képest (HR = 0,69;  $p < 0,001$ ). A válaszára az axitinib/pembrolizumab karon 59,3% volt a szunitinibkar 35,7%-ához képest ( $p < 0,001$ ). A kombinációs karon a betegek 5,8%-a ért el komplett remissziót (CR). A medián túlélést egyik karon sem érték el, de az axitinib/pembrolizumab karon a túlélés szignifikánsan javult (HR = 0,53;  $p < 0,0001$ ). A két kezelési karon észlelt toxicitási mutatók hasonlóak voltak, a diarrhoea, a hypertensio, a fáradtság, a hypothyreoidismus és a kéz-láb szindróma került leggyakrabban észlelésre. Mivel a vizsgálat mindkét elsődleges végpontját elérte az axitinib/pembrolizumab kezelés mellett realizálódott PFS és OS-előny formájában, a kombinációt mind az FDA, mind az EMA törzskönyvezte (**3. táblázat**).

### 5.3.7. Másodvonal VEGF-TT/PD-1-PDL-1 ICI után

Nincs megfelelő minőségű adat ahhoz, hogy megfelelő evidenciaszintű ajánlást lehessen adni arra vonatkozóan, hogy milyen kezelés lenne a legmegfelelőbb. Klinikai vizsgálatok folynak.

Egy 59. első vonalban VEGF-TT/PD-1-PDL-1 ICI-kezelést kapott betegből álló kohorsz adatait közölték, ahol a betegek 78%-a kapott másodvonalban VEGFR TKI-t, 5%-a mTOR-inhibítort, 7%-a pedig lenvatinib-everolimusz kombinációt. 27%-ban parciális választ, 54%-ban pedig stabil betegséget sikerült elérni (39).

A VEGFR-TKI-k használata lehetséges lehet VEGF-TT/PD-1-PDL-1 kombinációk után, de az erre vonatkozó evidenciák meglehetősen limitáltak. Néhány retrospektív adat szerint, amelyeket klinikai vizsgálatokban részt vevő betegek kezelésének feldolgozásával nyertek, mind a VEGF/VEGFR, mind pedig az mTOR-inhibitorok is mutathatnak klinikai aktivitást PD-1 PDL-1-ellenes kezelést követően.

Az ipilimumab/nivolumab kezelés is szóba jöhet, de erre a szekvenciára jelenleg semmilyen adat nincs.

## 6. Az első vonalas kezelések kiválasztási szempontjai az új érában

Közvetlen összehasonlító vizsgálatok hiányában nagyon nehéz összevetni a kettős checkpoint inhibitor és a kombinált targetált terápia/immunterápia kombinációkat. Ily módon rendkívül nehéz az első vonalas optimális stratégiát meghatározása is.

Az IMDC prognosztikai felosztásnak nagy szerepe van, mert ennek alapján tudjuk az allokalható terápia modalitását meghatározni.

### 6.1. Az IMDC szerinti jó prognózisú betegek első vonalas kezelése

Az adatok alapján biztos, hogy a jó prognózisú betegek számára nem a nivolumab/ipilimumab kombináció a preferált terápia opció, hiszen ebben a betegcsoportban a CheckMate-214 adatai szerint a szunitinib jobb válaszáratát és PFS-t produkált. Ebben a betegcsoportban alternatív megközelítésként szóba jöhet a kabozantinib és az axitinib/pembrolizumab kezelés is. A KEYNOTE-426 adatai alapján azonban ebben az alcsoportban az axitinib/pembrolizumab kezelés esetén az OS-differencia jellemzésére megadott HR 95%-os konfidenciaintervalluma átfedi az 1-et (HR 0,81; 95%-os CI 0,53–1,24), ami azt jelenti, hogy ebben a betegcsoportban az OS szempontjából nem bizonyított, hogy az immunterápiás kombináció jobb lenne a szekvenciális VEGFR TKI → ICI-kezelésnél. Igaz ez különösen úgy, hogy a szunitinibkaron csak a betegek 22%-a kapott másodvonalas ICI-kezelést. A fentieket és a kombinált kezelés költségvonzatait figyelembe véve, egy megfelelő VEGFR TKI használata ebben a betegcsoportban valószínűleg még elfogadható. Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a kombinációs kezelés a progressziógátlás és a válaszáratát tekintetében jelentős előnnyel bír, s ez a betegség- és tünetkontroll szempontjából különös jelentőségű. Mindent összevetve, az IMDC szerinti jó prognózisú betegek részére egy ICI/VEGFR TT kombináció a legmegfelelőbb első vonalas választás, amelyek közül a definitív OS előnye kapcsán kiemelkedik az axitinib/pembrolizumab kombináció.

A kabozantinib használata az első vonalas kezelésben a jó prognózisú betegcsoportot illetően konkrét adatokkal nem támogatott, de a másodvonalas alcsoport-analízisek (METEOR) eredményeinek extrapolálása alapján lehet, hogy a jövőben jelentősebb szerepet tölthet majd be.

## 6.2. Az IMDC szerinti közepes és rossz prognózisú betegek első vonalas kezelése

A közepes és rossz prognózisú betegek kezelésére a legmagasabb fokú evidencia a nivolumab/ipilimumab kezelést illetően van, emiatt ma ezt a kombinációt gondolhatjuk a betegcsoport standard kezelési opciójának. Ebben a betegcsoportban a kabozantinib is superior a szunitinibhez képest, de az ipilimumab/nivolumab kombinációval direkt összehasonlítás nem történt. Nagyon vonzó az ipilimumab/nivolumab kombináció által nyújtott komplett remissziós ráta, amely majdnem kétszerese az ebben a betegcsoportban más kombinációkkal elérteknek. Jelenleg nem tudjuk, hogy a komplett remisszióba került betegek végleges gyógyulási esélye mekkora, de az vitathatatlan, hogy a végleges gyógyulás csak komplett remisszióba kerüléssel képzelhető el. Sok szakértő ennek alapján, ebben a betegcsoportban egyértelműen a kettős ICI kombináció használatát javasolja, mint első választandó opciót az axitinib/pembrolizumabbal szemben.

Szintén az ipilimumab/nivolumab kezelés mellett szól az a tény is, hogy a CheckMate-214-es klinikai vizsgálatban a CR-t, PR-t vagy SD-t mutató betegek 58%-a nem kapott már kezelést, így kezelésmentes volt a 18. hónapban, s ez az arány a 24. hónapig 54%-ra változott. A medián kezelésmentes idő a CR-t és PR-t mutató betegek esetében 9,6 hónap volt [40]. A pembrolizumab/axitinib kombináció használata esetén nem tudjuk, hogy lehet-e ilyen kezelésmentes periódusokat tartani, amelyek alatt a beteget meg tudjuk kímélni az alkalmazott ICI vagy VEGFR TKI mellékhatásaitól.

Természetesen, a terápiaválasztást jelentősen befolyásolják a kezelendő beteg komorbiditásai, az axitinib/bázisú kezelések például nem ideálisak hypertonia, a kettős ICI-kezelések pedig szteroidszedés vagy autoimmun betegségek esetén. Ezenkívül a kettős immuncheckpointgátlás mellett 25%-ban fellépő autoimmun toxicitás erősen limitálja a kezelésre alkalmas el látóhelyek számát, hiszen ezeket a mellékhatásokat a beteg életének veszélyeztetése nélkül csak olyan centrumokban lehet effektíven menedzselni, ahol a megfelelő endokrinológiai, pulmonológiai, gasztroenterológiai és egyéb háttér rendelkezésre áll.

Az OS-előny hiánya miatt szorul hátrébb az összes prognosztikai csoportban az axitinib/avelumab kombináció, amelynek akkor lehet majd igazi jelentősége, ha az adatok szerint OS-előny realizálódik a jövőben, s annak mértéke hasonló lesz az axitinib/pembrolizumab kombinációéhoz. Addig azonban, az eddigieken

kívül, az axitinib/avelumab kombinációt hátrébb sorolja az axitinib/pembrolizumabnál szorosabb adagolási séma (kéthetente vs. háromhetente) okozta kellemetlenség és gyakoribb klinikai vizitigény, és az avelumabhoz köthetően előforduló infúziós reakciók gyakoribb volta. Úgy tűnik, hogy az egyébként kiváló toxicitási profillal rendelkező bevacizumab/atezolizumab kombináció esetén sem kedvezőbb a helyzet, az egyre hosszabb medián utánkövetések eredményei szerint a kombináció OS-előnye nemhogy nőne, hanem csökken (HR = 0,93 vs. 0,81).

A kabozantinibnak is lehet szerepe ebben a betegcsoportban. Minden olyan esetben használható, amikor egy immunterápia kontraindikált, például autoimmun betegségek fennállta vagy magas dózisu szteroidot rendszeresen szedő beteg esetén. A kabozantinib olyan betegek kezelésében is elgondolkodtató opció, akik például extenzív csontmetasztázisokkal bírnak vagy tumoruk igazoltan MET-pozitív (immunhisztokémiával igazolt fokozott MET-expresszió) vagy preferenciális okokból nem kívánnak iv. kezelést felvenni. Mivel nincsenek összehasonlító vizsgálatok a kabozantinib és a kombinált immunterápiák vonatkozásában, nagyon nehéz állást foglalni a felsorolt kezelési módok superioritását vagy inferioritását illetően.

## 7. A másodvonalas kezelések kiválasztási szempontjai az új érában

A rendelkezésre álló evidenciák alapján úgy tűnik, hogy az első vonalas ICI/ICI kombinációs vagy VEGF TT/ICI kombinációs kezelést kapott betegek esetén nincs arra adat, hogy másodvonalban egy ICI/ICI kombinációs kezelés aktívabb lenne, mint egy VEGFR TKI önmagában. A VEGFR TKI-k közül valószínűleg a kabozantinib a legaktívabb, de talán a legtoxikusabb is. Minden VEGFR TKI aktív ICI kombinációs kezelést követően, és úgy tűnik, hogy nincs lényeges különbség közöttük. A klinikai vizsgálatok adatainak extrapolálása alapján azonban úgy tűnik, hogy a kabozantinib minden TKI után aktív lehet, és effektívebb lehet a rossz prognózisú betegeken vagy agyi metasztatikusok esetén. A terápiás kontinuum elején érdemes szelektívbb TKI-t használni, különösen, ha úgy tűnik, hogy a betegek több kezelési vonalat képesek kapni.

## 8. Harmadvonalas kezelési opciók

A kezelési lehetőségeink tökéletesedésével egyre több beteg esetében válik realitássá a harmadik vonalas kezelés szükségessége.

A rendelkezésre álló irodalmi adatok szerint a betegek körülbelül 20%-a jut el a harmadvonalas kezelésig. A harmadik vonalas kezelésekre vonatkozóan az új kezelési lehetőségekkel indított első vonalas kezelésekhöz kötődően praktikusán nincs kredibilis evidencia.

Ha a beteg kezelése azonban első vonalban VEGFR TKI-val indult, mindenképpen érdemes harmadvonalas

kezeléseket is indítani, amennyiben a beteg ezekre alkalmas, hiszen a CheckMate-035 és a METEOR klinikai vizsgálatokba harmadvonalas kezelés céljából is kerültek be betegek, s az alkalmazott szerek (kabozantinib, nivolumab) effektivitása a többszörösen előkezelte betegekben is bebizonyosodott. Másrészt, csak a harmadvonalas kezelés lehetősége adja meg az első vonalas konvencionális VEGFR TKI-n induló betegeknek azt az opciót, hogy a kezelési kontinuum későbbi szakaszában mind a második generációs VEGFR TKI, mind pedig az ICI-kezelésekhez hozzáférhessenek.

### 8.1. Egyéb harmadvonalas terápiaválasztási opciók

A tivozanibot a TIVO-3 fázis III-as klinikai vizsgálatban olyan mRCC-s betegeken tesztelték, akik legalább két megelőző terápiás protokollon már átesetek. A vizsgálati eredmények szerint a tivozanib a szorafenibbel szemben statisztikailag szignifikáns PFS-előnyt adott (5,6 vs. 3,9 hónap, HR = 0,74; p = 0,02). Fontos megjegyezni, hogy ebben a klinikai vizsgálatban a betegek 26%-a előzetesen már ICI-terápián átesett [41].

## 9. Diskusszió

Az elmúlt időszakban ismét forradalmi változások zajlottak le a vesekarcinóma kezelésében, különféle kezelési vonalakban különféle új VEGFR TKI-k, és ICI-bázisú kombinációs kezelések integrálódtak. Ezzel együtt a teljes kezelési paletta és a vonatkozó irányelvek is átalakultak. Ma a legjobb eredményeket robusztus OS-előnyénél fogva a nivolumab/ipilimumab kombinációs kezelés mutatja, a közepes és rossz prognózisú veserák kezelésében oly módon ráadásul, hogy a betegek meghatározott alcsoportja hosszú és kifejezett tumorválaszt mutat. Remélhetőleg hamarosan meghatározásra kerülnek az ICI/VEGF TT kombinációs kezelésekhez köthető beneficiumok, és az új VEGFR TKI-kezelések értéke is.

Ma még nem tudjuk, hogy az új kezelési lehetőségekkel biztosíthatunk-e egyes betegek számára végleges gyógyulást, így a rendelkezésre álló terápiás lehetőségeink szekvenciális használatára mindenképpen szükség van. Az alkalmazott kezelés kiválasztásakor azonban az effektivitási jelzőszámok mellett a toxicitási profil is szem előtt kell tartanunk, mert az utóbbi években a hosszan tartó terápia miatt a betegség kontrollja mellett az életminőség folyamatos megtartása és biztosítása az egyik elsődleges fontosságú szempont lett.

Sajnos, a rendelkezésre álló gyógyszerek és kombinációk abundanciája mellett még mindig nem rendelkezőnk megfelelő biomarkerekkel (beleértve a VEGF-szintet vagy a PD-L1-expressziót is), így a betegek kezeléséhez használatos legjobb szekvenciális kezelések kiválasztásához alacsonyabb szintű evidenciákat kell felhasználnunk.

## Irodalom

1. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000;6(Suppl1):S55-7.
2. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon- $\alpha$  and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:14-7.
3. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon- $\alpha$  as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-96.
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-8.
5. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon  $\alpha$  in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
7. 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;16:1473-82.
8. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31.
10. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.
11. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol* 2014;32:1412-8.
12. Najjar YG, Mittal K, Elson P, et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50(6):1084-9.
13. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Rainbow Group. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol* 2015;26(10):2107-13.
14. Bruchbacher A, Nachbargauer S, Fajkovic H, Schmidinger M. Sunitinib dose escalation in metastatic renal cell carcinoma. *Kidney Cancer* 2013;3(2):103-10.
15. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
16. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552-62.
17. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon  $\alpha$ -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
18. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon  $\alpha$  versus interferon  $\alpha$  monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137-43.
19. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3791-9.

20. *Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al.* Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1287-94.
21. *Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al.* Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7.
22. *George DJ, Hessel C, Halabi S, Michaelson MD, 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 Aug 9. pii: theoncologist.2019-0316.
23. *Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
24. *Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR Investigators.* Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.
25. *Escudier BJ, Motzer RJ, Sharma P, et al.* Treatment beyond progression with nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in the phase III CheckMate 025 study. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:(15suppl):4509.
26. *Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al.; CheckMate 025 investigators.* CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2017;72(6):962-71.
27. *Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al.* Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:(34):3851-8.
28. *Amin A, Plimack ER, Ernstoff MS, et al.* Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):109.
29. *Rini B, Melichar B, Ueda T, et al.* Overall survival analysis from a randomized phase II study of axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl; abstr 4545).
30. *McDermott DF, Lee J-L, Szczylik C, et al.* Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): results from cohort A of KEYNOTE-427. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:(15suppl):4500.
31. *Donskov F, McDermott DF, Lee JL, et al.* KEYNOTE-427 cohort A: pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 8):viii303-3.
32. *McDermott DF, Huseini MA, Atkins MB, et al.* Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med* 2018;24:749-57.
33. *Derosa L, Rouche JA, Colomba E, et al.* Efficacy of cabozantinib (C) after PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): the Gustave Roussy experience *Annals of Oncology* 2017;28 (suppl5):v295-v329.
34. *Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27.
35. *Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, et al.* Prospective phase II multicenter study of individualized axitinib (Axi) titration for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors. *J Clin Oncol* 2018;36(15Suppl.):4517.
36. *Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, et al.* Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2019;108:33-40.
37. *Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al.* Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019.
38. *Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al.* Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-15.
39. *Yasser Ged, Ruby Gupta, Cihan Duzgol, et al.* Systemic therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) after progression on immune-oncology plus VEGF targeted therapy combinations (IO-VEGF). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15suppl, ):4576.
40. *McDermott DF, Rini BI, Motzer RJ, et al.* Treatment-Free Interval (TFI) Following Discontinuation of First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab (N+I) or Sunitinib (S) in Patients (Pts) With Advanced Renal Cell Carcinoma: CheckMate 214. *Analysis Annals of Oncology* 2018;29(suppl8): viii303-viii331.
41. *Molina AM, Hutson TE, Nosov D, et al.* Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer* 2018;94:87-94.