

Az immunterápia szerepe az uroteliális daganatok modern kezelésében

MARÁZ ANIKÓ¹, GÉCZI LAJOS²

¹Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika, Szeged, ²Országos Onkológiai Intézet, C Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

Levezései cím:

Maráz Anikó, Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 12. Tel.: 36-62-545407; fax: 36-62-545922; e-mail: dr.aniko.maraz@gmail.com

Közlésre érkezett:

2017. március 5.

Elfogadva:

2017. március 10.

Az immunterápia modern hatóanyagainak, mint az immunellenőrzési pontokon ható PD-1- (nivolumab, pembrolizumab) és PD-L1- (atezolizumab, avelumab, durvalumab) blokkolóknak a megjelenésével új lehetőségek nyíltak a lokálisan előrehaladott és áttétes uroteliális tumoros betegek kezelésében. A napjainkig publikált eredmények alapján hatékony terápiás opciót jelentenek platinakezelés utáni progresszió esetén másod- és többed-, valamint ciszplatinra alkalmatlan betegeknél első vonalban is. A betegek túlélésének és a tumorválasz időtartamának eredményei igen biztatóak, hatékonyabbnak látszanak az adott stádiumokban eddig alkalmazott kemoterápiás szerek publikált adatainál. Toxicitási profiljuk általánosságban ugyancsak kedvezőbbnek tűnik. Az immunrendszeri eredetű mellékhatások előfordulása ritka, azok felismerése és menedzselése felkészültséget és multidiszciplináris gondolkodást igényel. A folyamatban levő vizsgálatok értékelik az új szerek más hatáspontú (pl. CTLA-4-gátló ipilimumab, tremelimumab vagy kemoterápiás) készítményekkel történő kombinációs eredményeit, valamint prediktív biomarkerek azonosítását a hatékonyság további fokozása céljából. Összefoglalónkban az immunterápiás hatóanyagok eddig publikált adatait foglaltuk össze uroteliális daganatok kezelésében, valamint rövid áttekintést adunk a folyamatban levő klinikai vizsgálatokról. *Magy Onkol* 61:139–146, 2017

Kulcsszavak: uroteliális hólyagdaganat, PD-1/PD-L1 gátlók, atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab

By the emergence of modern immunotherapies with active agents like PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) and PD-L1 immune checkpoint blockers (atezolizumab, avelumab, durvalumab), new therapeutic options have become available for the treatment of patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. According to the recent publications, they have been effective in case of progression after platinum therapy, in or after second-line and in first-line therapies for cisplatin ineligible patients, respectively. Patient survival and tumor response data are very promising; in particular stages, they seem to be more effective than the previously administered chemotherapies. Their toxicity profiles also appear to be more favorable. Immunological side effects are rare; their identification and management require preparedness and multidisciplinary thinking. Current and ongoing trials are investigating the combinations of new remedies with other immunotherapeutic agents (e.g., CTLA-4 inhibitor ipilimumab, tremelimumab) or chemotherapies as well as trying to identify biomarkers in order to further increase effectiveness. In our review, we summarize the recently published data about urothelial carcinoma therapy and give a brief overview of the ongoing clinical trials.

*Maráz A, Géczi L. The role of immunotherapy in the modern treatment of urothelial carcinoma. *Magy Onkol* 61:139–146, 2017*

Keywords: urothelial bladder cancer, PD-1/PD-L1 inhibitors, atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab

BEVEZETÉS

Az uroteliális húgyhólyagdaganat (UBC) a kilencedik leggyakoribb tumortípus. Előfordulása 65 év feletti életkorban kiemelkedő. A felületes, nem izominvazív, illetve az izominvazív tumorok megoszlása kb. 70%-30% arányú. A felületes tumorok kiújulási aránya magas, de mortalitása alacsony, az összes eset kb. 50%-a [1].

A szervezet immunválaszának UBC elleni hatékonysága jól ismert az évtizedek óta széles körben alkalmazott intravezikális BCG (Bacillus Calmette-Guérin) terápia által, mellyel csökken a recidívaarány, 70-80%-ban teljes tumorválasz érhető el [1, 2]. Izominvazivitást mutató, lokalizált betegség esetén a radikális műtét és neoadjuváns (vagy adjuváns) ciszplatinbázisú kemoterápia, vagy az ún. trimodális módszer (hólyagmegtartó műtét, sugárkezelés és kemoterápia kombinációja) hatására érhető el jelenleg a legkedvezőbb túlélés [3, 4]. Szerény eredményességűnek volt mondható az áttétes betegek kezelése az elmúlt évekig, amíg csaknem önmagában a toxikus platinabázisú kombinált kemoterápiára kellett hagyatkozni. A ciszplatinkezelésre a betegek kb. fele nem alkalmas a gyenge általános állapot, csökkent vesefunkciós érték, halláscsökkenés vagy perifériás neuropátia miatt [1. táblázat] [5]. A molekulárisan célzott terápiaik többsége a célpont meghatározása ellenére ugyancsak nem hozott érdemi hasznot az eddigi klinikai vizsgálatokban [6].

1. TÁBLÁZAT. Ciszplatinkezelésre való alkalmatlanság kritériumai [5]

Kritériumok (legalább 1 faktor jelenléte)
Vesefunkció GFR < 60 ml/min (> 30 ml/min)
≥ Grade 2 halláscsökkenés / perifériás neuropátia
ECOG PS ≥ 2

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GFR: glomerulusfiltrációs ráta, PS: performance status

Az immunterápia új készítményei kedvező eredményeket mutatnak az áttétes vagy lokálisan előrehaladott uroteliális daganatok (UC) kezelésében, melyek közül az atezolizumab, a nivolumab és a durvalumab az amerikai FDA (Food and Drug Administration) által 2016-ban és 2017-ben befogadásra kerültek [7–9]. Az immunellenőrzési pont blokkolása által elérhető hatás számos daganattípusban hozhat áttörést a betegek túlélésének jelentős javulásával, s válik kulcsfontosságú opcióvá az immunogén uroonkológiai daganatok ellátásában is. Az immunterápia és a kemoterápia kombinálása további új, effektív lehetőséggel gazdagíthatja az UC terápiai palettáját.

AZ ÚJ IMMUNTERÁPIÁS KÉSZÍTMÉNYEK HATÁSPONTJAI, FÓKUSZBAN AZ IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÁS

A daganatellenes immunválasz kialakulásának kezdő lépését a tumorsejtekből felszabaduló antigének indítják. Ezek jelen-
tenek szignált a dendritikus sejtek/makrofágok számára, me-

lyek a tumorellenes T-sejtek aktiválása által a daganatsejtek felismerését követően citotoxikus immunválaszt generálnak. Az immunellenőrzési pontok legfontosabb receptorai az immunválasz negatív szabályozói, melyek az immunrendszer megfelelő működését kontrollálják [10]. Két fő típusuk került fókuszba: a CTLA-4 (citotoxikus T-limfocita-asszociált protein 4) és a PD-1 (programozott sejthalál 1) receptorok. Gátlásukkal fokozható a T-sejtes immunitás [11, 12].

PD-1/PD-L1 gátlás

A daganatsejtek képesek a felszínükön kifejeződő ligandumok (PD-L1 és PD-L2) által hozzákapcsolódni az aktivált T-sejtek PD-1 (és B7.1) receptorához, azokat inaktíválni. Következésképpen gátolják a citotoxikus mediátorok termelődését és a daganatra adott aktív immunválaszt, így elkerülhetik az immunrendszer-mediált elpusztításukat [10]. A PD-L1 expresszióját a tumor mikrokörnyezetében lévő különböző mechanizmusok is szabályozzák. Az expresszió függhet inflammatorikus szignáloktól, így a tumorsejteken és a tumorinfiltráló immunsejteken ún. adaptív PD-L1-expresszió jön létre, de szabályozhatják onkogén szignálok is, ez konstitutív PD-L1-expressziót eredményez [10, 13–15]. A tumorsejt és a PD-1 (és B7.1) receptorok közti jelátvitel célzott gátlása által történő blokkolásával megelőzhető a T-sejtek aktivitásának gátlása [10, 13].

Különbségek a PD-1 és a PD-L1 célpontok gátlása között

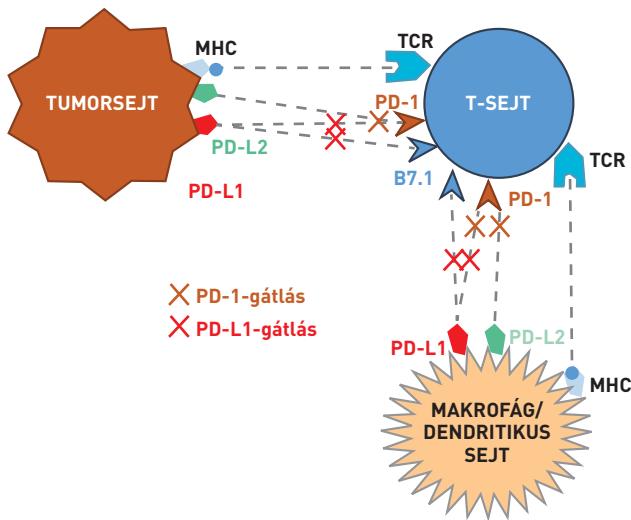
A tumorsejt és a PD-1 receptor közti jelátvitel célzott PD-1-gátlás által történő blokkolása megkíméli a tumorsejt és a B7.1 közti interakciót, a PD-L2/PD-1 interakció blokkolódik. A tumorsejt, valamint a PD-1 és B7.1 receptorok közti jelátvitel PD-L1-célzott gátlásával megelőzhető a T-sejtek aktivitásának gátlása, a PD-L2/PD-1 interakció megtartott marad, így potenciálisan megőrizhető az immun-homeosztázis [10, 14, 16, 17] [1. ábra].

A napjainkig publikált, uroteliális daganatok kezelésében alkalmazott készítmények a nivolumab és pembrolizumab (MK3475) PD-1-gátlók, ill. az atezolizumab, avelumab (MSB0010718C) és durvalumab (MEDI4736) PD-L1-gátlók [2. táblázat]. Az UBC terápiai lehetőségei között a jelen publikációk alapján az új hatáspontú készítmények kiemelkedő eredményességet mutatnak [8, 9, 14, 15, 18–27].

CTLA-4-gátlás

A CTLA-4 elleni monoklonális antitestek úgy aktiválják a citotoxikus tumorellenes T-sejteket, hogy specifikusan blokkolják a CTLA-4 inhibitor szignálját a T- és Treg-sejteken. Ennek következtében a citotoxikus T-sejtek aktiválódása és proliferációja alakul ki, továbbá a limfociták tumorba történő infiltrációja, mely a daganatsejtek pusztulásához vezet.

A CTLA-4-blokkoló ipilimumab első vizsgálata UBC neoadjuváns kezelésében történt, gemcitabin-ciszplatin kemoterápia és ipilimumab kombinációban, majd első vonalban, fázis II-es vizsgálatban (NCT01524991) igazolták a készítmények



1. ÁBRA. A PD-1- és PD-L1-gátlás közötti különbségek. A PD-1 célzott gátlása blokkolja a tumorsejt és a PD-1 receptor közti jelátvitelt, blokkolódik a PD-L2/PD-1 interakció is, de nem gátolja a tumorsejt és a B7.1 receptor közti interakciót. A PD-L1 célzott gátlása blokkolja a tumorsejt, valamint a PD-1 és B7.1 receptorok közti jelátvitelt, megelőzi a T-sejtek aktiválásának gátlását. A PD-L2/PD-1 interakció megtartott marad, így potenciálisan megőrizhető az immun-homeosztázis [9, 13, 15, 16] (MHC: fő hisztokompatibilitási komplex, PD-1: programozott sejthalál receptor 1, PD-L1: programozott sejthalál ligandum 1, PD-L2: programozott sejthalál ligandum 2, TCR: T-sejt-receptor)

szinergista toxicitási adatait, de a tumorválasz jelentősebb javulása nélkül a csak kemoterápiához hasonlítva [28].

Az ipilimumab alkalmazásának korai, nivolumabbal történő kombinációs eredményei is publikálásra kerültek az UBC ellátásában, melyek alapján a más tumortípusokból jól ismert kombináció effektívnek tűnik a platinarefrakter betegeknél is [29]. A terápia során 1 mg/ttkg nivolumab + 3 mg/ttkg ipilimumab (N1/I3) terápiával 26 betegnél kedvezőbb, 38,5%-os tumorválasz volt elérhető, szemben a 3 mg/ttkg nivolumab + 1 mg/ttkg ipilimumab (N3/I1) kezeléssel 104 betegnél elért 26%-os aránnyal. A grade 3-4 mellékhatások gyakorisága hasonló volt a két karon, 30,8% vs. 31,7%. A kezelés megszakítása 7,7%-ban volt szükséges az N1/I3, míg 13,5%-ban a N3/I1 karon [29]. A kedvező terápiás eredmények miatt indult fázis III-as vizsgálat ebben a kombinációban terápiaindiv betegeknél, első vonalban (NCT03036098) [30].

ELŐREHALADOTT VAGY ÁTTÉTES UC KEZELÉSI EREDMÉNYEI

Két kiemelkedő terápiás nehézséggel járó terület van jelenleg az előrehaladott vagy áttétes uroteliális daganatok ellátásában, a platinakezelés alatt vagy után progrediáló betegek, illetve a ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegek első vonalban alkalmazott terápiája.

Platinakezelés alatt vagy után progrediáló betegek terápiás eredményei

Fázis I-II-es vizsgálatok (másod-/többedvonal)

Ezekben a vizsgálatokban megtalálhatjuk az eddig publikált PD-1- és PD-L1-gátlók teljes palettáját. Azok a betegek kerültek beválogatásra, akik neoadjuváns/adjuváns ellátás során, vagy első vonalban lokálisan előrehaladott vagy távoli áttétes UBC miatt ciszplatinbázisú kemoterápiában részesültek, melyet követően progresszió alakult ki (neoadjuváns/adjuváns terápia után 12 hónapon belül). A PD-1/PD-L1 gátlókkal végzett fázis I-II-es vizsgálatok eredményeit a 2. táblázat tartalmazza.

A PD-L1-gátló atezolizumabmal végzett fázis II-es IMvigor 210 vizsgálatban 310, ciszplatinmentes terápia után progrediáló beteg kezelése történt (az ún. 2. kohorszban), 3 hetenként 1200 mg dózisban. A teljes tumorválasz (ORR) 16%, magas PD-L1-expresszió esetén (immunhisztokémiai meghatározással a tumort infiltráló immunsejteken – IC2/3) 28% volt. A teljes túlélés (OS) 7,9 hónap (1 éves OS 37%), míg IC2/3 esetén 11,9 hónap (1 éves OS 50%) volt. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a kezelésre, 65%-ban fennmaradt a tumorválasz a 21 hónapos követési idő végén [8].

A PD-1-gátló nivolumabmal lefolytatott fázis II-es CheckMate 275 (NCT02387996) vizsgálatba is ciszplatin-kemoterápia után progrediáló 270 beteg került beválogatásra. A betegek 3 mg/ttkg dózisú nivolumab-monoterápiában részesültek 2 hetente. Az ORR 19,6% volt a teljes populációban, míg 29% 1% feletti PD-L1-expresszió esetén. A túlélés (OS) 8,7 hónap volt, PD-L1-pozitivitás esetében pedig 11,3 hónap [9].

A PD-L1-gátló durvalumab fázis I/2 (NCT01693562) vizsgálatában az első 61 inoperábilis vagy áttétes beteg adatai alapján az ORR 31% volt a teljes populációban, 46% magas PD-L1-expresszió (tumorsejten vagy immunsejteken $\geq 25\%$) esetén, míg 0% alacsony/negatív expresszióval [24]. A legfrissebb eredményekben már 103 beteg adatai alapján az ORR 20,4% volt a teljes populációban, 31,1% PD-L1-expresszió esetén, míg a 6 hónapos túlélés 60,3% a teljes betegcsoportban, 68,4 vs. 44,7% a magas vs. alacsony expresszió esetén [9].

A fenti készítmények kiemelkedő eredményességét és hiánypótló szerepét mutatja e terápiás területen, hogy az atezolizumab (Tecentriq®), a nivolumab (Opdivo®) és a durvalumab (Imfinzi) FDA általi befogadása a fázis II-es vizsgálatok eredményei alapján történt meg uroteliális tumor indikációban, platina hatástalansága után [7–9]. A készítmények európai uniós törzskönyvezési kérelmezése folyamatban van, emiatt jelenlegi alkalmazásuk off-label indikációban lehetséges.

Fázis III-as vizsgálatok (másod-/többedvonal)

Ciszplatinkezelés mellett vagy után kiújuló/progrediáló, lokálisan előrehaladott vagy áttétes UC-s 542 beteg került bevonásra a KEYNOTE-045 (NCT02256436) kétkarú, nyílt vizsgálatba, melynek vizsgálati karján 200 mg/ttkg PD-1-gátló pembrolizumabot, míg kontrollkarján a kezelőorvosok döntése alapján

2. TÁBLÁZAT. Ciszplatinkezelés után progrediáló, előrehaladott vagy áttétes uroteliális daganatos betegek PD-1/PD-L1 gátlókkal végzett, publikált vizsgálati eredményei

Fázis	I	II	I/II	II
Vizsgálat	PCD49899 (18)	IMvigor 210 (7, 19)	CheckMate 032 (20, 21)	CheckMate 275 (8, 22)
Gyógyszer	Atezolizumab	Atezolizumab	Nivolumab	Nivolumab
Target	PD-L1	PD-L1	PD-1	PD-1
Dózis, séma	1200 mg iv. 3 hetente	1200 mg iv. 3 hetente	3 mg/ttkg iv. 2 hetente	3 mg/ttkg iv. 2 hetente
Betegek száma	87 (IC2/3: 46)	310 (IC2/3: 100)	78	270 (PD-L1+: 81)
Populáció	Mind	Mind	Mind	Mind
Grade 3-4 AE	8%	16%	22%	18%
ORR	IC2/3: 50%	15% (IC2/3: 26%)	25%	19,6% (PD-L1+: 29%)
Medián OS	IC2/3: NR	IC2/3: 11,9 hó	9,7 hó (PD-L1+: 16,2 hó)	8,7 hó (PD-L1+: 11,3 hó)
1 éves OS	57%	PD-L1+: 50%	46%	Nem közölt

AE: adverz esemény, IC: tumorinfiltráló immunsejtek PD-L1-expressziója, ORR: teljes tumorválaszráta, OS: teljes túlélés, PD-1: programozott sejthalál 1 receptor, PD-L1: programozott sejthalál ligandum 1, *szignifikáns eltérés

175 mg/m² paclitaxel-, 75 mg/m² docetaxel-, vagy 320 mg/m² vinfluninkezelést alkalmaztak 3 hetente. A medián 9 hónapos követési idő alatt a pembrolizumabkaron kedvezőbb OS volt észlelhető, 10,3 [95% CI 8,0–11,8] vs. 7,4 [95% CI 6,1–8,3] hónap (HR 0,73, P=0,002) eredménnyel. A progressziómentes túlélésben (PFS) nem volt szignifikáns különbség a karok között, 2,1 [95% CI 2,0–2,2] vs. 3,3 [95% CI 2,3–3,5] hónap (HR 0,98, P=0,42). Az ORR szignifikánsan nagyobb volt a pembrolizumab hatására a kemoterápiával szemben, 21,1% vs. 11,4% (P=0,001). A pembrolizumabkaron kevesebb bármely fokú (60,9% vs. 90,2%), ill. grade 3–5, kezeléssel összefüggő adverz eseményt (AE) (15,0% vs. 49,4%) észleltek. Az eredményeket külön elemezték a PD-L1-expresszió függvényében is (PD-L1 kombinált pozitív score-ral, a PD-L1-et expresszáló tumorsejtek és tumort infiltráló immunsejtek, valamint az összes tumorsejt %-os arányában). A magas expressziót ≥10%-ban határozták meg, aránya 28,5% és 33,8% volt a két karon. A pembrolizumabkaron túlélési és ORR-előny volt kimutatható 10% feletti és 1% alatti PD-L1-expresszió esetén is a kemoterápiához képest, a PFS nem különbözött az expresszió mértékének függvényében sem [27].

További, hasonló felépítésű fázis III-as vizsgálatok vannak folyamatban platinarefrakter stádiumban atezolizumabbal, avelumabbal (JAVELIN Bladder 100, NCT02603432) és durvalumab-tremelimumab kombinációval (DANUBE, NCT02516241) is, melyek közül az atezolizumab (IMvigor 211, NCT02302807) a korai eredmények alapján nem érte el az elsődleges végpontként meghatározott túlélési javulást kemoterápiával összehasonlítva [31, 32]. A vizsgálat részletes eredményeinek publikálása folyamatban van.

Ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegek kezelése

A IV. stádiumú UC-s betegek relatív 5 éves túlélése 15% körüli. A betegek csaknem fele alkalmatlan ciszplatinbázisú kezelésre, túlélésük 8-9 hónapra tehető. A ciszplatinalkalmatlanság definícióját az 1. táblázat tartalmazza.

Az IMvigor 210 fázis II-es vizsgálat 1. kohorszában atezolizumabterápiában részesült 119, ciszplatinkezelésre alkalmatlan, előrehaladott vagy áttétes, progrediáló UC-s beteg. Vesefunkciós eltérés miatt 70%, gyengébb általános állapot miatt 20%-uk volt a kemoterápiára alkalmatlan. Atezolizumab hatására 23%-os teljes tumorválaszráta alakult ki, melyben nem volt különbség a PD-L1-expresszió mértékének függvényében. A 17,2 hónapos követési idő alatt a válaszadók 70%-a megtartotta a tumorválaszt, ami igen kedvezőnek mondható. A túlélés 15,9 hónap, a 12 hónapos OS 57% volt. Ezek az eredmények a történeti kontroll gemzar-carboplatin 9,3 hónapos adatához képest is igen biztatóak. Az atezolizumab mellékhatásprofilja tolerálható volt, grade 3-4 súlyosságú esemény 16%-ban fordult elő [33, 34] (3. táblázat).

A KEYNOTE 052 (NCT02335424) fázis II-es vizsgálatba 374 beteg került bevonásra, a tervezett analízis során 100 beteg adatait publikálták, akik pembrolizumabkezelést kaptak progrediáló, lokálisan előrehaladott vagy áttétes UBC miatt első vonalban, ciszplatinkezelésre való alkalmatlanságuk miatt, maximum 24 hónapon át. Az elsődleges végpontként értékelt ORR 8 hónap követés után 24% volt. A PD-L1-expressziót 10% felett nevezték magasnak. Ezeknél a betegeknél a tumorválasz 36,7%-os volt, több mint kétszerese az alacsonyabb expressziójú betegeknél mértnek. Az adatelemzéskor, 6 hónapon túli követési idő mellett a válaszadók aránya

I	III	I/II	Ib	Ib-II
KEYNOTE 012 (23)	KEYNOTE 045 (27)	Study 1108 (9)	JAVELIN (25)	JAVELIN (26)
Pembrolizumab	Pembrolizumab vs. KT	Durvalumab	Avelumab	Avelumab
PD-1	PD-1	PD-L1	PD-L1	PD-L1
200 mg iv. 3 hetente	200 mg iv. 3 hetente	10 mg/ttkg iv. 2 hetente	10 mg/ttkg iv. 2 hetente	10 mg/ttkg iv. 2 hetente
33 (29 értékelt)	542	103 (PD-L1+: 61)	44	197 (PD-L1+: 68)
PD-L1+	Mind	Mind	Mind	Mind
15%	15 vs. 49,4%	5%	Nem közölt	7,6%
28%	21,1 vs. 11,4%*	20,2% (PD-L1+: 29,3%)	18,2% (PD-L1+: 50%)	17,4% (PD-L1+: 19,6%)
12,7 hó	10,3 vs. 7,4 hó*	Nem közölt	Nem közölt	Nem közölt
52,9%	43,9 vs. 30,7%*	6 hónapos OS 60,3%	50,9%	Nem közölt

83%-os volt. A kezeléssel összefüggő leggyakoribb tünet a fáradékonyság volt (14%-ban), míg grade 3–4 mellékhatás 16%-ban alakult ki. A betegek 5%-ánál kellett toxicitás miatt a kezelést felfüggeszteni (35) (3. táblázat).

Mindkét készítményről elmondható, hogy jelentős tumorelles hatásuk igazolódott előrehaladott uroteliális tumoros betegek kezelése során a ciszplatinterápiára alkalmatlan betegcsoportban, kedvező mellékhatásprofil mellett. Bár a tumorválaszok mértéke kissé elmaradt a történeti kontrollként elemzett gemcitabin-carboplatin kombinációs kemoterápia hatásától, a túlélés tekintetében egyértelmű javulás volt észlelhető. Az atezolizumab kapcsán nem volt kimutatható hatékonysági különbség a PD-L1-expresszió függvényében, míg a pembrolizumab dominánsan kedvezőbb eredményt mutatott tumorválasz tekintetében magas, 10% feletti PD-L1-expresszió esetén (3. táblázat). A PD-L1-expresszió, mint potenciális biomarker alkalmazásának kérdése UC terápiája során nem egyértelmű.

PD-L1, MINT POTENCIÁLIS BIOMARKER

A PD-1/PD-L1 gátlók eddig befogadásra került készítményeinél a PD-L1-expresszió előzetes meghatározása nem volt feltétel, uroteliális daganatok esetén sem, kizárólag pembrolizumabterápiánál nem kissejtes tüdőrákok kezelésében ($\geq 50\%$ első vonalban, $\geq 1\%$ másodvonalban) (36–38).

Az uroteliális daganatok egyes vizsgálataiban a magas PD-L1-expressziójú alcsoportok kedvezőbb terápiás eredményt mutattak, mint az alacsony expressziójúak (8, 9, 19, 22, 24, 25, 35). Ez az eredmény nem volt egységesen, minden vizsgálatban detektálható, a kevésbé reagáló betegek adatai

is kedvezőbbek voltak a történeti kontroll kemoterápiáénál, s a PD-L1-negatív betegek is reagáltak (27, 33). A vizsgálatok nem előre meghatározott stratifikálás alapján történtek a PD-L1-expresszió függvényében, a cut-off értékek meghatározása sem egységesen történt (26, 33). A PD-L1-ről tudjuk, hogy jelenléte dinamikusan változik a tumorsejtek felszínén, külső, inflammatorikus szignálok módosíthatják expresszióját. A tumorból vett szövetminta elemzése pillanatnyi állapotot mutat (10, 13–15). A jelenleg ismert adatok alapján nem mondható ki, hogy a PD-L1-expresszió egyértelműen prognosztikus vagy prediktív biomarker az uroteliális daganatok immunterápiás kezelésében. Jelenleg a PD-L1-státusz ismerete potenciális segítséget nyújthat a terápiás kockázat és haszon mérlegetése kapcsán, de valós prediktív értékének meghatározása a folyamatban levő klinikai vizsgálatok feladata.

KEZELÉSEL ÖSSZEFÜGGŐ NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK UROTELIÁLIS DAGANATOK IMMUNTERÁPIÁJA SORÁN

Az UC nagyobb esetszámú közleményei a ciszplatín-kemoterápia hatástalansága utáni másod- és harmadvonalas vizsgálatokból születtek. Az ezekben részletezett, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események típusa és gyakorisága hasonló a készítmények korábban, más indikációkban publikált adataihoz.

A PD-L1-gátló atezolizumab mellett fázis II-es vizsgálatban 71%-ban alakult ki adverz esemény, 18%-ban grade 3–4 súlyosságú. Leggyakoribbak a fáradékonyság (31%), hányinger (14%), a pruritusz (12%) és étvágycsökkenés (11%)

3. TÁBLÁZAT. Ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegek fázis II-es immunterápiás vizsgálatainak eredményei

Vizsgálat	IMvigor210 1-es kohorsz (33)	KEYNOTE-052 (35)	Történeti kontroll (34)
Készítmény	atezolizumab	pembrolizumab	gemcitabin/carboplatin
Target	PD-L1	PD-1	
Betegek száma	119	100 (374 betegből)	
Medián követési idő	17,2 hónap	8 hónap	
Ciszplatinra való alkalmatlanság oka			
Vesefunkció-csökkenés	70%	45%	
ECOG PS2	20%	46%	
Életkor 80 év felett	21%	34%	
Felső traktusból kiinduló	28%	20%	
Zsigeri áttét	66%	87%	
ORR – teljes populáció	23%	24%	36%
ORR – PD-L1-expresszió függvényében	IC0: 21% IC1: 21% IC2/3: 28%	PD-L1 <1%: 10% PD-L1 1–10%: 15% PD-L1 >10%: 36,7%	
Fennálló válaszok aránya	70%	83%	
Medián OS	15,9 hónap	Nem közölt	9,3 hónap
1 éves OS aránya	57%	Nem közölt	
Kezeléssel összefüggő AE			
Összes	66%	57%	
Grade 3–4	16%	16%	

AE: adverz esemény, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IC: tumorinfiltráló immunsejtek PD-L1-expressziója, ORR: teljes tumorválaszaráta, OS: teljes túlélés, PD-L1: programozott sejthalál ligandum 1

voltak. A többi nemkívánatos esemény aránya 10% alatt volt. Az immuneredetű mellékhatások széles spektrumát észlelték a kezelés mellett, de gyakoriságuk 1%, vagy az alatti maradt (8).

A PD-1-gátló nivolumab hatására kialakult nemkívánatos események aránya 64,4% volt, ebből 17,8%-ban grade 3-4 súlyosságú ugyancsak fázis II-es vizsgálatban. Ennél a készítménynél is a fáradékonyság volt a leggyakoribb tünet (16,7%), melyet gyakoriságában a bőrviszketés (9,3%), hasmenés (8,9%) és étvágycsökkenés (8,1%) követett. Immunrendszer-eredetű mellékhatások a bőrön (17,4%) és az endokrin rendszerben (14,4%) voltak leggyakoribbak, grade 3-4 súlyosságban érdemben nem haladták meg a 2%-os gyakoriságot (9).

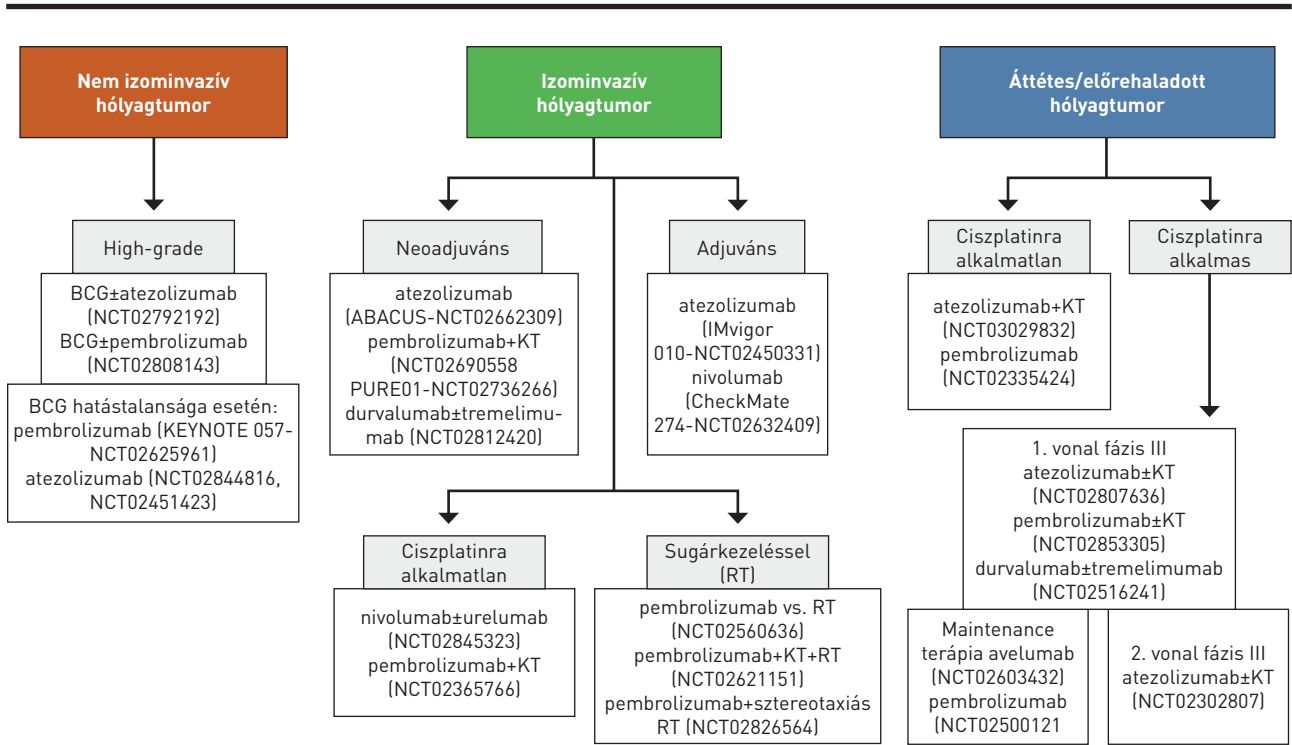
A PD-1-gátló pembrolizumab fázis III-as vizsgálatában a betegek 60,9%-ában fordult elő nemkívánatos esemény a vizsgálati karon, míg 90,2%-ban a kemoterápiás (KT) karon. Az összes grade 3-5 súlyosságú esemény aránya alacsonyabb volt a pembrolizumab esetén, mint KT hatására (15,0% vs. 49,4%). Gyakoriságuk 5% alatt maradt a vizsgálati csoportban, míg a KT mellett ennél magasabb volt, neutropénia (13,3%), anémia (7,8%) és lázas neutropénia (7,1%) formájában. A kezeléssel összefüggő leggyakoribb mellékhatások a pruritusz (19,5%), fáradékonyság (13,9%) és hányinger (10,9%) voltak a pembrolizumab, míg alopecia (37,6%), fáradékonyság (27,8%) és anémia (24,7%) a KT mellett (27).

Bár az immunrendszer-eredetű mellékhatások előfordulása ritkának tekinthető az új készítmények mellett, azok sokszínűsége miatt felismerésük odafigyelést, menedzselésük körültekintő ismereteket, gyakran multidiszciplináris gondolkodást és ellátást tesz szükségessé.

FOLYAMATBAN LEVŐ VIZSGÁLATOK (36–38)

Az UC kezelésében az immunterápia újraéledése miatt a klinikai vizsgálatok eredményeinek bemutatása olyan dinamikus és gyors, hogy csaknem havonta új adatok kerülnek publikálásra. A folyamatban levő jelentősebb vizsgálatok lefedik az UC körlefedésének és stádiumainak minden szakaszát (2. ábra):

- high-grade, nem izominvazív tumorok kezelése
- izominvazív tumorok esetén ciszplatinra alkalmatlan betegek ellátása
- neoadjuváns terápia
- adjuváns kezelés
- sugárkezelés esetén
- előrehaladott vagy áttétes betegek elsővonalbeli kezelése
 - ciszplatinra alkalmas esetekben
 - platinabázisú KT hatására stabil betegség esetén maintenance terápia
 - ciszplatinra alkalmatlan betegek kezelése
- másodvonalas fázis III-as vizsgálatok.



2. ÁBRA. Uroteliális daganatok folyamatban levő immunterápiás klinikai vizsgálatait stádiumonként (KT: kemoterápia, RT: radioterápia)

ÖSSZEFOGLALÁS

Az immunterápia modern hatóanyagaival, mint az immunellen-örzőpont-blokkoló PD-1- és PD-L1-, valamint CTLA-4-gátló készítményekkel új lehetőség nyílt a lokálisan előrehaladott és áttétes uroteliális tumoros betegek kezelésében (37, 38). A napjainkig publikált eredmények alapján hatékony terápiás opciót jelenthetnek platinakezelés utáni progresszió esetén másod- és többed-, valamint ciszplatinra alkalmatlan betegeknél első vonalban is. A betegek túlélésének és a tumorválasz

időtartamának eredményei igen biztatóak, hatékonyabbnak látszanak az eddig alkalmazott kemoterápiás szerek publikált adatainál (4, 8, 9, 14, 15, 18–27). Toxicitási profiljuk általánosságban kedvezőbbnek tűnik a standard készítményekénél (8, 9, 27). Az immunrendszer-eredetű mellékhatások megjelenése, azok felismerése és menedzselése kihívást jelent az onkológusoknak és a társszakmáknak egyaránt. A PD-L1-expresszió biomarker szerepe jelenleg nem egyértelmű, prediktív értékének meghatározása további klinikai vizsgálatok feladata.

IRODALOM

- Ratta R, Zappasodi R, Raggi D, et al. Immunotherapy advances in uro-genital malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 105:52–64, 2016
- Kamat AM, Flaig TW, Grossman HB, et al. Expert consensus document: Consensus statement on best practice management regarding the use of intravesical immunotherapy with BCG for bladder cancer. *Nat Rev Urol* 12:225–235, 2015
- Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25:iii40–48, 2014
- Witjes JA, Lebre T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 71:462–475, 2017
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg JE, et al. Defining “cisplatin ineligible” patients with metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol* 29[suppl 7]:abstr 238, 2011

- Kessel KE, Zuiverloon TC, Alberts AR, et al. Targeted therapies in bladder cancer: an overview of in vivo research. *Nat Rev Urol* 12:681–694, 2015
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 387:1909–1920, 2016
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18:312–322, 2017
- Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 35[suppl 6S]:abstr 286, 2017
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Clin Cancer Res* 18:6580–6587, 2012
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 39:98–106, 2016

12. Géczi L, Ladányi A, Vajdics T, et al. Immunoterápia az urológiai daganatok kezelésében. *Magy Onkol* 60:41–45, 2016
13. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 8:467–477, 2008
14. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 515:563–567, 2014
15. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 515:558–562, 2014
16. Collins M, Ling V, Beatriz MC. The B7 family of immune-regulatory ligands. *Genome Biol* 6:223, 2005
17. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2:261–268, 2001
18. Petrylak D, Powles T, Bellmunt J, et al. A phase Ia study of MPDL3280A (anti-PDL1): Updated response and survival data in urothelial bladder cancer (UBC). *J Clin Oncol* 33(suppl):abstr 4501, 2015
19. Loriot Y, Rosenberg JE, Powles T, et al. Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study. *Ann Oncol* 27(suppl 6):783P, 2016
20. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 17:1590–1598, 2016
21. Rosenberg J, Bono P, Kim J, et al. Nivolumab monotherapy in metastatic urothelial carcinoma: Updated efficacy by subgroups and safety results for the Checkmate 032 study. *Ann Oncol* 27(suppl 6):784P, 2016
22. Galsky MD, Retz M, Siefker-Radtke AO, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. *Ann Oncol* 27(suppl 6):LBA31_PR, 2016
23. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 18:212–220, 2017
24. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MED14736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 34:3119–3125, 2016
25. Apolo AB, Infante JR, Hamid O, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: Analysis of safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr 4514, 2016
26. Patel MR, Ellerton J, Agrawal M, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma progressed after platinum-based therapy or platinum ineligible. *Ann Oncol* 27(suppl 6):777PD, 2016
27. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 376:1015–1026, 2017
28. Galsky MD, Hahn NM, Albany C, et al. Phase II trial of gemcitabine + cisplatin + ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 34(suppl 25):abstr 357, 2016
29. Sharma P, Callahan MK, Calvo E, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: First results from the phase I/II CheckMate 032 study. *SITC Annual Meeting*, 2016
30. Study of nivolumab in combination with ipilimumab compared to the standard of care chemotherapy in treatment of patients with untreated inoperable or metastatic urothelial cancer (CheckMate901). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036098?term=urothelial+cancer&recr=Open&type=Int&intr=ipilimumab&phase=12&rank=1>
31. A study of atezolizumab compared with chemotherapy in participants with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer (IMvigor211). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302807>
32. <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-05-10.htm>
33. Bellmunt J, Balar A, Galsky MD, et al. IMvigor210: updated analyses of first-line (1L) atezolizumab (atezo) in cisplatin (cis)-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Ann Oncol* 27(suppl 6):782PD, 2016
34. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 30:191–199, 2012
35. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell PH, et al. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. *Ann Oncol* 27(suppl 6):LBA32_PR, 2016
36. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=urothelial+cancer&Search=Search>
37. Zibelman M, Ramamurthy C, Plimack ER, et al. Emerging role of immunotherapy in urothelial carcinoma—Advanced disease. *Urol Oncol* 34:538–547, 2016
38. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* 54:58–67, 2017

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATOLÓGUSOK TÁRSASÁGA ÉS A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

által 2016. évre meghirdetett

„Immunológiai folyamatok szerepe a daganatok progressziójában és terápiájában” című

KROMPECHER ÖDÖN pályázat nyertesei:

I. helyezést ért el: „Palingenia longicauda” jeligével Fésüs Viktória, a SE ÁOK V. évf. hallgatója

II. helyezett: „Hello Kidney” jeligével Pósfai Boglárka, a SZTE ÁOK VI. évf. hallgatója

Budapest, 2017. március 24.

MAGYAR PATOLÓGUSOK TÁRSASÁGA és MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA
VEZETŐSÉGE

