

# Immunterápia az urológiai daganatok kezelésében

GÉCZI LAJOS<sup>1</sup>, LADÁNYI ANDREA<sup>2</sup>, VAJDICS TÍMEA<sup>1</sup>, KÜRONYA ZSÓFIA<sup>1</sup>, BÍRÓ KRISZTINA<sup>1</sup>, GYERGYAY FRUZZSINA<sup>1</sup>, MARTIN TAMÁS<sup>1</sup>, NAGYIVÁNYI KRISZTIÁN<sup>1</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Kemoterápia „C” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, <sup>2</sup>Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

**Levelezési cím:**

Dr. Géczi Lajos, Kemoterápia „C” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.  
e-mail: gelajos@oncol.hu

**Közlésre érkezett:**

2016. január 28.

**Elfogadva:**

2016. február 8.

A klinikai összefoglalóban – kiemelve a vese- és prosztadaganatokat – az urológiai daganatok immunterápiájának jelentős eredményeit foglaljuk össze. Kezdeti vizsgálatok után a nivolumab új terápiás standard kezelési lehetőséget jelent lokálisan előrehaladott vagy áttétes világossejtes vesedaganatok esetében tirozinkináz-gátló kezelés alatti vagy azt követő progresszióban. A sipuleucel-T tünetmentes vagy kevés tünettől járó metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákos betegeknél a túlélést megnövelte, de nem volt hatással a progresszióig eltelt időre. Fázis I/II klinikai vizsgálatok eredményei alapján a PD-1/PD-L1-gátló monoklonális ellenanyagok új terápiás lehetőséget biztosíthatnak az urothelialis húgyhólyagrák kezelésében. Az alap kutatások csírasejt típusú heredaganatokban is elkezdődtek. Magyar Onkológia 60:41-45, 2016

**Kulcsszavak:** immunterápia, ipilimumab, nivolumab, CTLA-4, PD-1, PD-L1

*In this clinical review we provide information regarding advance and main achievements in the immunotherapy of genitourinary, particularly renal cell and prostate cancer. Nivolumab treatment became the new standard of care in locally advanced or metastatic renal cell cancer after failure on tyrosine kinase inhibitor treatment. Sipuleucel-T prolonged survival in patients with asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration resistant prostate cancer but had no effect on progression-free survival. Based on the results of phase I/II trials anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies are a new hope in the treatment of urothelial bladder cancer. Regarding germ cell tumors basic research is ongoing.*

*Géczi L, Ladányi A, Vajdics T, Küronya Z, Bíró K, Gyergyay F, Martin T, Nagyiványi K. Immunotherapy in the treatment of genitourinary cancers. Hungarian Oncology 60:41-45, 2016*

**Keywords:** immunotherapy, ipilimumab, nivolumab, CTLA-4, PD-1, PD-L1

## BEVEZETÉS

A daganatok immunológiai kezelésében az utóbbi időben jelentős eredmények születtek, melyek alapjaiban változtatták meg szemléletünket a daganatok kezelésében. A daganatok immunológiai tulajdonságai és az immunfolyamatok részletesebb megismerése biztosítja újabb terápiás eljárások, készítmények felfedezését, alkalmazását eddig nehezen kezelhető daganattípusok esetében, így az urológiai daganatokban is. Az új készítmények és eljárások alkalmazása során új diagnosztikus, terápiás és követési stratégia kidolgozására van szükség. Az immunterápia a sebészet, a radioterápia és a hagyományos gyógyszeres kezelés mellett az onkológiai kezelés negyedik alappillérvé vált. A jelen közleményben az urológiai daganatok immunológiai kezelésével kapcsolatos jelentős új eredményeket ismertetjük.

## HÚGYHÓLYAGDAGANAT

A szerénynek mondható túlélés és a következményes toxicitás ellenére az inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy áttétes urotheliumsejtes húgyhólyagdaganatok (UBC) kezelési lehetősége a cisplatin alapú, kombinált, citotoxikus kemoterápia. A daganatok molekuláris biológiájának, jelátviteli útvonalainak alaposabb megismerése ellenére a célzott kezelés nem hozott jelentős áttörést az urothelialis daganatok kezelésében. Az immunterápia és a kemoterápia kombinálása új lehetőséggel gazdagíthatja az UBC kezelési lehetőségeit.

Húgyhólyagdaganatban bizonyos vizsgálatok kapcsolatot találtak a daganatellenes immunitás lehetséges rendellenességei, a gyakoribb recidívaarány, valamint az alapbetegség agresszív biológiai viselkedése között. Immunhisztokémiai vizsgálatok lehetséges pozitív összefüggést mutattak ki a PD-L1-expresszió, a primer tumor nagysága, valamint a daganat differenciáltsága és progressziója között (1, 2).

A hatékony tumorelles immunválasz kialakulásában elsődleges szerepet játszó T-limfociták aktivációjához szükséges, hogy az általuk felismert antigénfragmentumot az antigénprezentáló sejt (APC) a fő hisztokompatibilitási komplexhez (MHC) kapcsolatosan táalja számukra. Ezzel párhuzamosan további kostimulációs szignálokra is szükség van. Ilyen szignál a CD28 T-sejt-felszíni receptor és az APC-n elhelyezkedő B7-1 (CD80) és B7-2 (CD86) kostimulációs molekulák közötti kölcsönhatás. A CD28 általi ligandumkötés aktiválja a sejteket, azonban a szintén e molekulákhoz kapcsolódni képes CTLA-4 receptor és a B7 kötődése gátló szignált eredményez. A CTLA-4 elleni monoklonális antitestek úgy aktiválják a T-sejteket, hogy specifikusan blokkolják a CTLA-4 inhibitor szignálját a T- és Treg-sejteken, ami a T-sejtek aktiválódását, proliferációját, valamint a limfocitáknak a tumorba történő infiltrációját eredményezi, így a daganatsejtek pusztulásához vezet.

Az ipilimumab egy teljes egészében humán anti-CTLA-4 antitest. Yervoy néven 2011-ben előrehaladott metasztatikus melanómában törzskönyvezésre került. 12 hólyagtumoros (UBC) betegnél hólyageltávolítást megelőző, neoadjuváns ipilimumabkezelést alkalmaztak. 6 beteg 3 mg/ttkg, míg 6 beteg

10 mg/ttkg ipilimumabkezelésben részesült. Az elsődleges végpont az immunválasz és a biztonságosság voltak. A CD4<sup>+</sup> és a CD8<sup>+</sup> (ICOS-pozitív) T-sejtek mennyisége a kezelés hatására mind a vérben, mind a tumorszövetben emelkedett. Megállapították, hogy az ipilimumab alkalmazása ebben a kis létszámú betegcsoportban biztonságos volt és nem növelte a sebészi komplikációkat. Mellékhatásként hasmenést, uveitist, bőrkiütést és hasnyálmirigy-gyulladást észleltek (3).

Fázis II vizsgálatban 36 nem reszekálható, lokálisan kiterjedt vagy metasztatikus UBC-s betegnél az ipilimumab és cisplatin-gemcitabin (CG) kombinációt vizsgálták első vonalú kezelési elrendezésben. A kezdeti eredményeket a GU ASCO-n 2016. januárban mutatták be. A betegek két ciklus CG kombinációt kaptak, majd 4 ciklus CG és 10 mg/ttkg ipilimumab kezelést. Az elsődleges végpont az egy évet túlélők aránya, másodlagos végpont a túlélés, az objektív válasz (RR), a biztonságosság és a progressziómentes túlélés (PFS) voltak. A RR 64% (PR: 50%, CR 14%), a SD 31% volt. A PFS 8 (6,2–9,8), az átlagos követés 10,4 (2,8–35,3) hónap volt. A leggyakoribb mellékhatások (grade 3–4): neutropenia (36%), thrombocytopenia (19%), anaemia (25%), hyponatremia (31%), thromboembolia (11%) és veseelégtelenség (19%). Leggyakoribb immunkezeléssel kapcsolatos mellékhatás (grade 3–4): colitis (6%), hypophysitis (3%), hyperthyreosis (1%) és bőrkiütés (1%). Az elsődleges végpont – az egy évet túlélők aránya – tekintetében a vizsgálat negatív eredménnyel zárult (4).

A programozott sejthalál receptor (PD-1) egy immunellenőrző receptor, mely jelen van a CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, Treg-, B- és NK- (természetes ölő) sejteken. A PD-1 receptor két liganduma a PD-L1 és PD-L2. A PD-L1 a T-, B-limfociták, makrofágok és dendritikus sejtek mellett daganatsejteken, így a húgyhólyagdaganatban is jelen lehet. Az interferon (IFN)- $\alpha$ , az interleukin-4 és az interleukin-10 segíti a PD-L1 expresszióját. A makrofágok és a dendritikus sejtek elsősorban PD-L2-t expresszálnak, amit az IFN- $\alpha$ , az interleukin-4 és a Toll-like receptor liganduma növelhet. A PD-L1/PD-L2 és a PD-1 kapcsolódása gátolja a CD4<sup>+</sup> és a CD8<sup>+</sup> T-sejtek funkcióját, ezáltal a periférián az immunválaszt (1, 2).

Fázis I vizsgálatokban a PD-L1-gátló monoklonális antitest atezolizumab (MPDL3280A) történő kezeléssel (15 mg/ttkg intravénásan, 3 hetente) 30 PD-L1-pozitív betegnél az átlagos hatékonyság (ORR) 43% volt 6 hetes és 52% 12 hetes követés után. A teljes válasz (CR) 7% volt. Leggyakoribb mellékhatások a láz, vérszegénység, étvágytalanság, fáradékonyság és hányinger voltak. Grade 3–4 toxicitás 3,2%-ban fordult elő (5). A fázis II vizsgálat (IMvigor 210) eredményeit a GU ASCO 2016-os kongresszusán mutatták be. Az első fázis II vizsgálat, melyben az atezolizumab az ORR-t történeti kontrollhoz képest jelentősen megnövelte. A hatás a PD-L1 jelenléte esetén kifejezettebb, és a rossz prognosztikai faktoroktól függetlenül érvényesült (visceralis és/vagy májajátét, anaemia, kedvezőtlen ECOG-státusz) (6). Fázis III klinikai vizsgálatban első vonalú kezelés alatt vagy azt követően progrediáló, lokálisan előrehaladott vagy áttétes UBC-s betegeknél a második vonalú

kemoterápia (Taxotere, Vinflunin vagy Taxol) és atezolizumab összehasonlító vizsgálata történik. A betegbevonás már befejeződött, az eredmények 2017-re várhatóak. Első vonalban ciszplatinkezelésre nem alkalmas, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis daganatos betegek fázis III vizsgálatában az atezolizumab és gemcitabin-carboplatin kombináció versus gemcitabin-carboplatin kombináció összehasonlítása kezdődött el.

### VILÁGOSSEJTES VESEDAGANAT

A vesesejtes daganat (RCC) és az immunrendszer kapcsolatát klinikai megfigyelések támasztják alá. Ismert, hogy a primer vesedaganat eltávolítása után a tüdőben lévő áttétek összehúzódhatnak, jó esetben el is tűnnek. Számos esetben a hosszú ideig klinikailag daganatmentes betegnél évek múltán a betegség kiújul, melynek hátterében az immunrendszer gyengesége állhat. Az RCC kemoterápiára rezisztens. Ezek a megfigyelések vezettek a 80-as években a vesedaganatok immunológiai, interferon (IFN) és interleukin-2 (IL-2), citokinalapú kezeléséhez. Az IFN- $\alpha$  és/vagy IL-2-kezelés eredményeként kb. 5%-ban észleltünk objektív tumorméret-csökkenést jelentős toxicitás mellett. Nagy dózisu IL-2 alkalmazása a betegek 10%-ában eredményezett tartós stabilizációt és néhány esetben tartós teljes tumorválasz (CR) is előfordult. Toxicitása miatt Magyarországon nem alkalmazzuk.

Az utóbbi években számos új, a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) tirozinkináz- (sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, axitinib) és az mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátláson (temsirolimus, everolimusz) alapuló célzott terápia került befogadásra, melyek alapjaiban változtatták meg az RCC kezelési algoritmusát. A tumorválasz magasabb volt, mint az IL-2 esetében, CR ritkán fordult elő. Célzott kezeléssel a betegségkontroll (RR) és a progressziómentes túlélés (PFS) jelentősen javult, a teljes túlélés (OS) azonban lényegesen nem nőtt [7].

Az IMA901 volt az első multipeptid tumorvakcina, amit RCC-ben első vonalban sunitinibterápiával hasonlítottak össze. Kedvező fázis I-II vizsgálatok után a fázis III klinikai vizsgálatban 339 HLA-A\*02-pozitív betegben a sunitinib, intradermális IMA901 + 75  $\mu$ g GM-CSF és 300 mg/m<sup>2</sup> ciklofoszfamid (intravénásan a kezelés előtt 3 nappal) kombinációja az elsődleges túlélési végpont tekintetében nem volt hatékonyabb a sunitinib-monoterápiánál [8].

RCC-ben igazolták, hogy a PD-L1-pozitivitás a daganatos betegség rossz prognózisával társul, melynek hátterében a sejtes immunválasz gátlása állhat. Feltételezték, hogy PD-L1-pozitivitás esetén a PD-1-gátló nivolumab (IgG4 monoklonális ellenanyag) szelektíven blokkolja a PD-1 és PD-L1 és/vagy PD-L2 interakciót, ami a sejtes immunválasz megerősödéséhez és az átlagos túlélés javulásához vezethet.

Fázis II-es vizsgálatban előzetesen már kezelt, metasztatikus RCC-s betegek esetében a RR 20–22%-os, az OS 18,2–25,5 hónap volt [9]. Fázis III randomizált, nyílt, multinacionális klinikai vizsgálatban a nivolumab (Opdivo) és everolimusz (Afi-

nitor) hatékonyságát hasonlították össze olyan világossejtes komponensű mRCC-s betegek bevonásával, akik egy vagy két célzott tirozinkináz-gátló (TKI) kezelést kaptak, vagy a kezelés alatt, vagy a betegbeválasztás előtt 6 hónapon belül progrediáltak, az általános klinikai állapot (Karnovsky-index) legalább 70% volt és betegségük RECIST szerint követhető volt [10]. A betegeket az MSKCC prognosztikai beosztás, a korábban kapott célzott kezelések és a kezelési centrumok elhelyezkedése szerint (Észak-Amerika, Nyugat-Európa, a világ többi centruma) csoportosították. Kizárási kritérium az agyi áttét, korábbi mTOR-gátló- vagy glükokortikoid- (>10 mg prednisonon vagy ezzel egyenértékű) kezelése volt. A vizsgálatba összesen 821 beteget randomizáltak, 1:1 arányban (nivolumab 2 hetente 3 mg/ttkg 60 perces intravénás infúzióban, everolimusz 10 mg/nap *per os*). A két vizsgálati kar demográfiai és klinikai jellemzőik alapján kiegyensúlyozott volt. A vizsgálat elsődleges végpontja az OS, másodlagos végpontjai a RR, PFS, a mellékhatások gyakorisága, az életminőség, az OS és PD-L1-expresszió kapcsolata voltak.

A nivolumabkezelés szignifikánsan jobb túlélést (25,0 hónap) eredményezett az everolimusszal kezeltékhez (19,6 hónap) képest (HR: 0,73,  $p=0,002$ ), és a túlélési előny minden vizsgált alcsoportban (kezelési centrumok, MSKCC score és megelőző TKI száma) megfigyelhető volt. A nivolumab túlélésre gyakorolt hatása a PD-L1-festődéstől független, 1% vagy nagyobb PD-L1-expresszió esetén 21,8, 1%-nál kisebb festődés esetén 27,4 hónap volt.

A nivolumab az everolimushoz képest szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult (RR: 25% vs. 5%,  $p<0,001$ ), CR ritkán fordult elő (1% vs. <1%). A terápiás hatásig eltelt idő 3,5 és 3,7 hónap, a terápiás hatás átlagos ideje mindkét karon 12 hónap. A 12 hónapig vagy tovább tartó terápiás hatás a nivolumabkaron 31%, az everolimuscsoportban 27% volt.

A PFS a két csoportban statisztikailag nem különbözött (4,6 vs. 4,4 hónap,  $p=0,11$ ). Ha azon betegek alcsoportját vizsgálták, akik 6 hónapon belül nem progrediáltak és nem haltak meg (nivolumabkaron a betegek 35%-a, az everolimuskaron 31%), a PFS 15,6 vs. 11,7 hónap volt a nivolumabkar javára (HR: 0,64).

Mellékhatások tekintetében a nivolumab tolerálhatóbb volt, 79 vs. 88%-ban észleltek mellékhatást, mely miatt a nivolumabkaron 51%-ban, az everolimuskaron 66%-ban kellett a kezelést halasztani, és ez utóbbi esetén 26%-ban legalább egyszer kellett a dózist csökkenteni. Nivolumab esetén a fáradékonyság (33%), hányinger (14%), viszketés (14%), everolimuszkezeléskor fáradékonyság (34%), szájnálkahártya-gyulladás (29%) és vérszegénység (24%) fordult elő leggyakrabban, és a kezelést mellékhatás miatt 8 vs. 13%-ban kellett befejezni. Az életminőség tekintetében (FKSI-DRS score) minden vizsgálati ponton szignifikánsan jobb eredményeket regisztráltak nivolumabkezelés során [10].

Jelenleg első vonalú fázis III klinikai vizsgálatok folynak, melyben az ipilimumab és nivolumab kombinációját hasonlítják össze sunitinib-, dendritikus sejtes vakcina kezelést sunitinib-, valamint axitinib és nivolumab kombinációs ke-

zelést axitinib-monoterápiával. Intenzív kutatások folynak az immunterápia prognosztikai paramétereinek megismerésére, a terápia hatékonyságának monitorozására.

### PROSZTATARÁK

A lassan növekedő prosztatatumor alkalmas vakcinával történő kezelésre, mert az immunrendszer aktiválásához szükséges idő a lassú progresszió miatt rendelkezésre áll. Az immunválasz kialakulásához minimum 12 hétre van szükség, a klinikai hatékonyság igazolásához még többre. Az immunterápia kevésbé toxikus alternatívája lehet a kemoterápiának előrehaladott prosztatadaganatban, ezenkívül fontos, hogy lassú lefolyású betegség esetén hosszabb válaszadással számolhatunk. Azoknak a betegeknek, akiknek kiterjedt, illetve gyorsan progrediáló daganatuk van, immunterápia a fentiek miatt nem ajánlott, kemoterápia javasolt.

A rendelkezésre álló vakcinák prosztataspecifikus antigént (PSA), prosztata acidikus foszfatázt (PAP) és prosztataspecifikus membránantigént (PMSA) alkalmaznak antigénspecifikus T-sejtek aktiválására, melyek daganatellenes hatásúak. A jelenleg alkalmazott vakcinák autológ és allogén teljessejt-vakcinák, dendritikussejt-vakcinák, poxvírusalapú vakcinák, illetve granulocita-makrofág kolóniasztimuláló faktorról (GM-CSF) modifikált tumorsejtvakcinák. További lehetőség az antitesttel történő immunterápia, melyre példa a CTLA-4-ellenes antitest tremelimumab és ipilimumab.

Az érett dendritikus sejt (DC) nagyon hatásos antigénprezentáló sejt (APC), mely központi szerepet játszik a T-sejtes immunválasz elindításában. Az emberből plazmaferezissel nyert monocitákat GM-CSF és IL-4 általi stimuláció után (éretlen DC) tumorasszociált antigén (TAA) peptiddel, RNS-sel, DNS-sel vagy besugárzott daganatsejtekkel inkubálják, mely során CD40-ellenanyagot és citokinkotélt (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, PGE2) alkalmaznak. A folyamat végeredményeként érett DC-t nyernek, ami – visszajuttatva a betegbe – alkalmas a tumorellenes T-sejtek specifikus aktiválására, a tumor elleni immunválasz beindítására.

A sipuleucel-T (Provenge) előállításánál az individuális, leukoferezis során nyert autológ mononukleáris sejteket *ex vivo* prosztata savi foszfatázból (PAP) és GM-CSF-ből létrehozott rekombináns fúziós fehérjével (PA2024) 36–48 órán keresztül inkubálják, majd a betegbe infúzió formájában visszaadva, a PAP-ot expresszáló prosztataráksejtek ellen immunválaszt indukálnak. Az ajánlott kezelési előírás 3 beadott kezeléssel áll, 2 hetes szünettel [11].

Fázis I/II vizsgálatban igazolták, hogy a sipuleucel-T jól tolerálható, antigénspecifikus T-sejtes választ és ellenanyag-termelődést eredményez a fúziós proteinnel szemben. A két első fázis III-as vizsgálatban tünetmentes betegeket placebóval, illetve sipuleucellel kezeltek. A két csoportban a PFS nem különbözött, de a túlélés statisztikailag jelentősen nőtt (25,9 vs. 21,4 hónap és 19,0 vs. 15,7 hónap). A két vizsgálat összevonásával történt analízis során a sipuleucel-T-kezelésben részesülő betegcsoportban a medián OS szignifikánsan magasabb volt a placebo-

ággal szemben (23,2 hónap kontra 18,9 hónap,  $p=0,001$ ). A 36 hónapos értékelésnél a sipuleucel-T-t kapók 33%-a volt életben a placeboág 15%-os túlélési hányadával szemben [12]. A fenti eredmények alapján, a túlélésre gyakorolt hatás megerősítésére, 512 metasztatikus CRPC-s beteget vontak be az IMPACT (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment) vizsgálatba. A betegek 34,1 hónapos medián követése során az OS 25,8 hónap volt a 21,7 hónappal szemben, mely egyúttal a halálozási kockázat 22,5%-os csökkenését is jelentette az aktív kar javára. A 36 hónapos betegkövetésnél az aktív karon kezelt betegek 31,7, a placebóval kezelték 23,0%-a volt életben. A leggyakoribb mellékhatások az infúzió beadásával összefüggő láz, hidegrázás, valamint fáradékonyság, hányinger, myalgia, hypertensio, hyperhydrosis és ágyéki fájdalom voltak [13].

A vizsgálat eredményei alapján 2010 áprilisában az amerikai Food and Drug Administration (FDA) engedélyezte a sipuleucel-T használatát, olyan metasztatikus CRPC-s betegeknek, akik tünetmentesek vagy minimális tünetekkel bírnak, jó általános állapotúak (ECOG 0 vagy 1), nincs visceralis áttétük, kemoterápiában még nem részesültek és várható élettartamuk több mint fél év. Megjegyezzük, hogy a vizsgálatot komoly kritika érte, mivel a placebokarba sorolt betegeknek is alkalmazott citoferezissel a fehérvérsejtek jelentős hányada eltávolításra került, és reinfúziója nem történt meg. Magyarországon a kezelés nem elérhető.

A sipuleucel-T alkalmazásával jelenleg is több vizsgálat folyik. A NeoACT (NEOadjuvant Active Cellular Immunotherapy) fázis II-es vizsgálatban radikális prostatectomiát megelőzően alkalmazzák. A műtétet követően a beteg a randomizációtól függően további kiegészítő sipuleucel-T-kezelésben részesülhet. Az NCT01487863 fázis II-es, nyitott elrendezésű vizsgálatban az együtt adott sipuleucel-T és abiraterone kezelést hasonlítják össze a szekvenciális kezeléssel.

A PROSTVAC-VF egy baromfihimlő és vaccinia vektorokat, valamint TRICOM néven ismert 3 kostimulátor molekula (intercelluláris adhéziós molekula 1, B7-1, leukocitafunkcióval asszociált antigén 3) transzgént tartalmazó rekombináns vírus vakcina. A vírus a beadás helyén megfertőzi a szomatikus és APC sejteket, majd a sejtek elhalása révén felszabaduló sejttörmelékek és a PSA erős T-sejtes immunválaszt indukál a PSA-t expresszáló sejtek ellen. Randomizált, kettős vak, placebokontrollált fázis II-es vizsgálatban metasztatikus, kemoterápiában még nem részesült CRPC-ben nem volt szignifikáns különbség az elsődleges végpontban, a progressziómentes túlélésben. Azonban 3 éves utókövetés során szignifikáns, 8,5 hónapos különbség volt a teljes túlélésben (25,1 hónap vs. 16,6 hónap,  $p=0,0061$ ) [14]. Jelenleg folyik a PROSTVAC-VF döntő jelentőségű fázis III-as vizsgálata, 1200 beteg bevonásával. Az Eastern Cooperative Oncology Group fázis II-es vizsgálatot indított (ECOG 1809) docetaxellel, PROSTVAC-VF-fel együtt vagy anélkül, elsővonalas vizsgálatban metasztatikus CRPC-ben. A vizsgálat célja annak eldöntése, hogy a kemoterápia hatékonyságát fokozhatja-e az immunterápia.

A GVAX egy allogén tumorsejtvakcina, mely két, GM-CSF-génnel módosított prosztatarák-sejtvonalat (LNCaP és PC-3) tartalmaz, és képes fokozni a dendritikus sejtek antigénprezentációját a T-sejtek felé. Két egymást követő eredményes fázis II-es vizsgálatot követően, mely igazolta a hatékonyságot és a minimális toxicitást, két nagy betegbevonású fázis III-as vizsgálat indult. A VITAL-1 vizsgálatban a GVAX és docetaxel/prednison, a VITAL-2 vizsgálatban a docetaxel + GVAX és a docetaxel/prednison került összehasonlításra. A VITAL-2 vizsgálatot az időközi elemzések alapján leállították, mert a GVAX-karon nagyobb halálozási arányt észleltek. Ezt követően a VITAL-1 időközi elemzése is megtörtént, ahol nem volt különbség a két kar között a halálozás tekintetében. A fentiek alapján a GVAX további fejlesztését leállították [15].

Az ipilimumab anti-CTLA-4 antitest fázis III-as vizsgálatában csontáttétre adott egyszeri 8 Gy sugárterápiát követően metasztatikus, előzetesen docetaxelterápiában részesült betegek ipilimumab- vagy placebokezelésben részesültek. A vizsgálat nem eredményezett túlélési előnyt a vizsgálati kar javára [16]. A leggyakoribb grade 3-4 mellékhatások immunológiai eredetűek voltak, az ipilimumabot kapó betegek 26%-ában, míg a placebóval kezelték 3%-ában fordultak elő (hasmenés: 16% vs. 2%, fáradékonyság: 11% vs. 9%, anaemia: 10% vs. 11%, colitis: 5% vs. 0). Négy esetben a beteg halálához vezetett a kezelőszerek toxikus hatása, valamennyi az ipilimumabcsoporthoz [16]. Egy másik, folyamatban lévő vizsgálatban tünetmentes vagy minimális tünetekkel bíró metasztatikus, kemoterápiában még nem részesült prosztatarákos betegeken elemzik az ipilimumab hatását placebokezeléssel összehasonlítva [17].

## IRODALOM

1. Fakhrejehani F, Tomita Y, Maj-Hes A, et al. Immunotherapy for bladder cancer: a new hope. *Curr Opin Urol* 25:586–596, 2015
2. Kim JW, Tomita Y, Trepel J, Apolo AB. Emerging immunotherapies for bladder cancer. *Curr Opin Urol* 27:191–200, 2015
3. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin Cancer Res* 16:2861–2871, 2010
4. 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 2S): abstr 357, 2016
5. 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
6. Hoffman-Censits JH, Grivos P, Van Der Heijden MS, et al. IMvigor 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol* 34(suppl 2S): abstr 355, 2016
7. Vrdoljak E, Géczi L, Mardiac J, et al. Central and Eastern European experience with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a sub-analysis of the global expanded-access trial. *Pathol Oncol Res* 21:775–782, 2015
8. Rini B, Stenzl A, Zdrojowy R, et al. Results from an open-label, randomized, controlled Phase 3 study investigating IMA901 multi-peptide cancer vaccine in patients receiving sunitinib as first-line therapy for advanced/metastatic RCC. *Eur J Cancer* 51(Suppl 3):S718, 2015
9. Motzer RJ, Rini B, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 33:1430–1437, 2015
10. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803–1813, 2015

## HERERÁK

A germinális típusú daganatok (seminoma és nonseminoma) kemoterápiás érzékenysége jól ismert. Az utóbbi időben jelentős változások történtek – főleg korai daganatok esetén – a terápia megválasztásában. Előrehaladott, metasztatikus esetekben változatlanul az IGCCC (International Germ Cell Consensus Classification) ajánlása szerint történik a kezelés [18]. Továbbra is nagy probléma a cisplatinrezisztens (primer vagy szekunder) daganatok (10–15%) kezelése, mert az utóbbi időben sem született jelentős eredmény ezen a területen. Az ismételt nagy dózisu kemoterápia perifériásőssejt-átültetéssel, más daganatoknál eredményesen alkalmazott célzott készítmények (sunitinib, pazopanib stb.) hatástalannak bizonyultak.

Az immunterápia új reményt adhat a rezisztens sejtek eliminálásában. Fankhauser és mtsai [19] 208 tiszta seminomában 73%-ban, 121 nonseminomában 64%-ban észleltek PD-L1-pozitivitást. Normális hereszövetben és az intraepithelialis *in situ* elváltozásban a PD-L1 negatív volt. Cierna és mtsai [20] 140 heredaganatos és 9 extragonadalis tumorban PD-1 proteint nem találtak. A PD-L1 jelenlétét szignifikánsan magasabbnak észlelték a tumorban, mint a normális szövetben. A legmagasabb PD-L1-festődés a choriocarcinomában volt, amit az embryonalis carcinoma, teratoma, yolk sac tumor és a seminoma követett. A PD-L1 jelenléte a rossz prognosztikai paraméterekkel (magas markerértékek, nem pulmonalis visceralis áttét, ≥2 metasztatikus hely) társult, és az alacsony PD-L1-expresszió esetén a PFS és OS szignifikánsan kedvezőbb volt. Heredaganatokban előrehaladottabb klinikai vizsgálatokról még nem számolhatunk be.

11. Kúronya Zs, Bíró K, Géczi L. Kasztráció-rezisztens prosztatarák gyógyszeres kezelése. In: *Prosztatárak*. Szerk. Géczi L, Kásler M, Zafir Press, 2013, pp. 225–232
12. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data for 2 randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 115:3670–3679, 2009
13. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363:411–422, 2010
14. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:1099–1105, 2010
15. Drake CG. Immunotherapy for prostate cancer: walk, don't run. *J Clin Oncol* 27:4035–4037, 2009
16. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:700–712, 2014
17. Beer TM, Logothetis C, Sharma P, et al. CA184-095: A randomized, double-blind, phase III trial to compare the efficacy of ipilimumab (ipi) versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients (pts) with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 31(suppl):abstr TPS5093, 2013
18. Géczi L, Biron P, Droz JP. Csírasejt típusú daganatok kezelése a harmadik évezred küszöbén. *Orv Hetil* 142:1673–1679, 2001
19. Fankhauser CD, Curioni-Fontecedro A, Allmann V, et al. Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors. *Br J Cancer* 113:411–413, 2015
20. Cierna Z, Mego M, Miskovska V, et al. Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. *Ann Oncol* 27:300–305, 2016