



**KLINIKAI- ÉS PATOLÓGIAI PROGNOZTIKUS ÉS PREDIKTÍV
MARKEREK ÚJSZERŰ ASPEKTUSAI HÚGYHÓLYAG ÉS
VESEDAGANATOKBAN**

Ph.D. Tézis

Dr. Dr. Révész János

Témavezető:

Dr. med. habil. Maráz Anikó PhD

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Onkoterápiás Klinika

Szeged

Szeged

2023

PhD tézis alapját képező publikációk

I.

Révész J, Pósfai B, Pajor L, Papdán T, Varga L, Paczona VR, Varga Z, Sükösd F and Maráz A.: Correlation between fibroblast growth factor receptor mutation, programmed death ligand-1 expression and survival in urinary bladder cancer based on real-world data

Pathol Oncol Res. 2023, doi: 10.3389/pore.2023.1611077

IF: 2,874

II.

Maráz A, Cserháti A, Uhercsák G, Szilágyi É, Varga Z, **Révész J**, Kószó R, Varga L, Kahán Z. Dose escalation can maximize therapeutic potential of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. BMC Cancer. 2018 Mar 15;18(1):296. doi: 10.1186/s12885-018-4209-9. PMID: 29544452; PMCID: PMC5856318.

IF: 2,933

III.

Maráz A, Csejtei A, Kocsis J, Szűcs M, Kahán Z, Bodoky G, Dank M, Mangel L, **Révész J**, Varga Z, Géczi L. Assessment of the Role of Everolimus Therapy in Patients with Renal Cell Carcinoma Based on Daily Routine and Recent Research Results. Pathol Oncol Res. 2019 Jan;25(1):149-156. doi: 10.1007/s12253-017-0317-0. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29027615.

IF: 2,826

Összefüggő publikációk

I. Maráz A, Bodoky G, Dank M, Géczi L, Kahán Z, Mangel L, **Révész J**, Szűcs M. Áttétes vesedaganatos betegek everolimusterápiájával szerzett hazai tapasztalatok [Experience with everolimus therapy for patients with metastatic renal cancer in Hungary]. *Magy Onkol.* 2014 Mar;58(1):4-9. Hungarian. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24712001. IF:-

II. Pósfai B, Kuthi L, Varga L, Laczó I, **Révész J**, Kránicz R, Maráz A. The Colorful Palette of Neuroendocrine Neoplasms in the Genitourinary Tract. *Anticancer Res.* 2018;38(6):3243-3254. doi: 10.21873/anticancerres.12589. Review. IF: 1.935

III. Varga L, Bajory Z, Pajor L, **Révész J**, Sükösd F, Maráz A. Edifications and modern strategies of localized prostate cancers' definitive therapy. *Orv Hetil.* 2018 Aug;159(32):1317-1325. doi: 10.1556/650.2018.31105. Hungarian. IF: 0.564

IV. Maraz A, Takacs P, Lawson J, Santiago-Walker A, Pajor L, Sukosd F, and **Revesz J** Correlation between FGFR mutation and PD-L1 expression of urinary bladder cancers: A real-world based biomarker study. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, e16030-e16030 IF:-

V. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380:1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714.

VI. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:2266-2277. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32365-6.

1.Bevezetés

Az előrehaladott húgyhólyag- és vesekéregdaganatok kezelési lehetőségei jelentős fejlődést mutatnak az elmúlt években, melyekben a modern célzott terápiák mellett az immunterápiák megjelenése jelentett áttörést. A terápiák optimális indikációjának meghatározásában a prospektív klinikai vizsgálatok eredményei és a törzskönyvi indikációk az elsődleges iránymutatók, de az egyes kezelések hatástalanságának megjósolására vagy a hatékonyság maximális kihasználására a való életbeli eredményeket is hasznos elemezni.

A checkpoint inhibitor immunterápia forradalmasította az előrehaladott uroteliális hólyagrák kezelését. Számos korábbi elemzés alapján feltételezhető, hogy a programozott sejthalál-ligand1 (PD-L1) pozitivitást mutató daganatos sejtekkel rendelkező betegek jobban reagálnak az anti-PD-1/PD-L1 monoterápiára. Ennek ellenére számos nem reagáló beteg van különböző stádiumokban, de a rezisztencia mechanizmusa még többnyire tisztázatlan. A PD-L1 expresszió hatása a tumorsejtekben, valamint a daganatba beszűrődő immunsejtekben szignifikáns lehet, ezen sejtek együttes száma és expressziója alapján határozható meg a PD-L1 kifejeződést reprezentáló kombinált pozitív score (CPS). A magas PD-L1 expresszió prediktív hatását a pembrolizumab immunterápiával szemben megerősítették a ciszplatinra alkalmatlan, áttétes betegek első vonalbeli kezelésében. A magas, $\geq 10\%$ -os CPS-hez kedvezőbb átlagos teljes túlélés (OS) társult. A fibroblaszt növekedési faktor receptor 3 (FGFR3) aktiváló pontmutációja a leggyakrabban előforduló mutáció, főként a felületes, korai stádiumú nem izominvazív húgyhólyagrák (NMIBC) esetén. Az FGFR útvonal jelentős célzott terápiás lehetőség, amelynek mutációja esetén már ismertek a többszörös receptor gátló erdafitinib terápia 2. fázisú eredményei. Az FGFR alterációban szenvedő uroteliális daganatos betegek FGFR inhibitorokkal végzett I/II-es fázisú vizsgálatainak retrospektív elemzése azt mutatta, hogy a korábbi immunterápiákra kevésbé reagáltak. Alacsonyabb válaszarányt és rövidebb OS-t figyeltek meg az anti-PD-L1 kezelést követően az FGFR-mutáns betegeknél.

A szunitinib-malát egy orális, többcélú tirozin-kináz-gátló (TKI), kiemelt hatása a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor receptor (VEGFR) gátlása, mely az egyik standard első vonalbeli terápiás lehetőségnek tekinthető áttétes vesesejtes rák (mRCC) kezelésében. A szunitinib javította a progressziómentes túlélést (PFS), a teljes túlélést, az objektív válaszarányt (ORR) és az életminőséget az alfa-interferonhoz képest a korábban nem kezelt, áttétes RCC-s betegeknél. A nemzetközi irányelvek szerint a szunitinibet első vonalbeli kezelésként alkalmazták előrehaladott vagy metasztatikus, dominánsan világossejtes szövettani típusú mRCC-ben szenvedő betegeknél, akiknek jó vagy közepes prognosztikai csoportba tartoztak. A szunitinib standard adagolása napi 50 mg 28

napig, 14 napos követő szünettel. A napi dózis a beteg kezelésre adott válaszánaak megfelelően módosítható, de a 25-75 mg-os tartományban kell tartani. Magasabb szunitinib dózisok mellett a gyógyszer daganatellenes hatása fokozható az irodalmi adatok alapján.

Az everolimusz preklinikailag és klinikailag tesztelt, orális mTOR (mammalian target of rapamycin) gátló szer. Az ESMO (European Society for Medical Oncology) irányelve szerint áttétes, világossejtes mRCC-ben szenvedő betegek számára volt javasolt másod-, vagy többedvonalbeli kezelésként, az előzetesen alkalmazott VEGFR-TKI terápia sikertelensége után. Az everolimusz monoterápia hatékonyságát és biztonságosságát a III. fázisú (RECORD-1) placebo-kontrollos vizsgálatban elemezték mRCC-ben szenvedő betegeknél, akik korábban szunitinib- és/vagy szorafenib-kezelésben részesültek. A PFS szignifikánsan hosszabb volt az everolimusz-kezelésben részesülő betegeknél (4,9 hónap vs. 1,9 hónap) Az alcsoport-analízis szerint egyetlen vonalban alkalmazott VEGFR-TKI-terápia után szignifikánsan hosszabb PFS volt detektálható az everolimusz-karon, mint a kontroll karon (5,4 versus 1,9 hónap).

2. Célkitűzés

A disszertáció elsődleges célja a húgyhólyag- és veserákok klinikai és patológiai prognosztikai és prediktív markereinek elemzése volt előremutató és alkalmazható szempontok alapján, ezáltal célozva a kezelések hatékonyságának potenciális javítását és a terápiás hatás maximalizálását.

2.1. Az FGFR mutáció előfordulásának értékelése cisztektoániás mintákon, különböző daganatos stádiumokban, valamint az FGFR-, a PD-L1 státusz, a CPS pontszám, az egyes tumorstádiumok, és a betegek túlélése közötti lehetséges összefüggések feltárása.

2.2. Az eszkalált dózisú, elsővonalbeli szunitinib terápia maximális terápiás hatékonyságának és mellékhatásainak elemzése mRCC-ben a napi gyakorlatban, valamint az egyes prognosztikai tényezők összefüggésének értékelése.

2.3. Kilenc hazai vesecentrum adatai alapján retrospektív módon vizsgálni az everolimusz terápia hatékonyságát és tolerálhatóságát mRCC-ben szenvedő betegeknél, akik korábban VEGFR-TKI terápiában részesültek és azon progrediáltak, továbbá prognosztikai és prediktív klinikai tényezők felkutatása a kezelés kimenetelének előjelzésére.

3. Betegek és módszer

3.1. Correlation between fibroblast growth factor receptor mutation, programmed death ligand-1 expression and survival in urinary bladder cancer based on real-world data

3.1.1. Betegek A daganatszövetek prospektív újgenerációs szekvenálása (NGS), valamint a klinikai adatok retrospektív gyűjtése és elemzése a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) és a Szegedi Biológiai Kutatóintézet (SZBK) együttműködésével, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (volt OEP) adatbázisának felhasználásával történt. Az elemzett betegeknél uroteliális húgyhólyagrák diagnózis miatt 10 éves periódus során (immunterápiás korszak előtt, 2006-2016 között) radikális műtét történt a SZTE-n. A cisztektómiás minták alapján pT0 eseteket pT0_{cyst}-nek neveztük. Ezekben az esetekben a biomarker elemzés a kezdeti mintavételi szövetekből történt. A betegek alapvető patológiai (szövettani, pT, pN), demográfiai (kor, nem), klinikai és onkológiai kezelési adatai a SZTE patológiai és egyéb orvosi dokumentumaiból, az összesített túlélési adatok az OEP adatbázisából kerültek kigyűjtésre. Az egyes adatok összekapcsolása betegszinten történt, majd anonimizált módon került további elemzésre. Az OS a cisztektómia időpontjától a halál időpontjáig került definiálásra.

3.1.2. Módszer

Szöveti minta tesztelése Két szövettani teszt történt minden mintán. Az SZBK és SZTE DAKO 28-8 teszttel végezte az FGFR mutáció NGS vizsgálatát és a PD-L1 festést. Ez az eredmény lett kiegészítve az orvosi jelentésekből és a finanszírozói adatokból retrospektíven elemzett anonimizált betegek nyomon követési adataival. Az FGFR3 mutációs státuszt vad típusú (WT) és nem vad típusú (NWT) módon került definiálásra. A minták expressziós szintjének százalékban mért adata alapján pozitívnak tekintették, ha az expressziós szint legalább 1% volt, ez alatti arány negatívként került definiálásra. PD-L1 pozitívnak neveztük, ha a PD-L1 expresszált tumorsejtszám legalább 1% volt (tumor pozitív pontszám - TPS). A CPS pontszám a nemzetközi definíció alapján került meghatározásra, magas szint ≥ 10 érték volt.

Az elemzett csoportok kialakítása Vizsgálatunkban 392 cystectomiás mintát gyűjtöttünk össze, 310 beteg érdemi klinikai adatai voltak elérhetőek, emiatt ezeket vettük figyelembe az elemzéshez. Három alcsoport került kialakításra az FGFR, PD-L1 és CPS pontszám lehetséges tesztelése alapján: a betegek első alcsoportjában a szövettani minták FGFR mutációs vizsgálatát lehetett elvégezni; a második alcsoportban elérhető volt a PD-L1 elemzés; míg a harmadik alcsoportban mindkét teszt (PD-L1 és FGFR) elvégezhető volt. Ebben az utolsó alcsoportban értékeltük az egyes biomarkerek kölcsönhatására és a túlélésben betöltött szerepére vonatkozó adatokat.

3.2. Dose Escalation can Maximize Therapeutic Potential of Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

3.2.1. Betegek

Prospektív mRCC regiszter exploratív retrospektív elemzése történt, melyből 2010 januárja és 2016 decembere között az SZTE Onkoterápiás Klinikán szunitinib terápiában részesült 103 MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) jó (0 kedvezőtlen faktor) vagy közepes kockázatú beteg eredményeit értékeltük. A betegek első vonalbeli kezelést kaptak szövettani és staging vizsgálatok, hasi és mellkasi CT (valamint csontszcintigráfia és koponya CT, ha klinikailag indokolt volt) után.

3.2.2. Módszer

Szunitinib terápia és dózis módosítások

A betegek szunitinib monoterápiát kaptak szájon át, 6 hetes ciklusokban, napi egyszeri 50 mg-os dózisban 4 héten keresztül, melyet 2 hét terápiás szünet követett (4/2 séma) (az esetek 91,3%-ában), míg 9 esetben (8,7%) előrehaladott életkor és kísérő betegségek miatt csökkentett, 37,5 mg-os dózisban indult a terápia. Megfelelő szupportív kezelés és a mellékhatások proaktív ellátása is történt. A dóziscsökkentés (DR), az adagolási séma (DSM) módosítása (2 hét szedés/1 hét szünet) megengedett volt. A nemkívánatos események súlyosságát a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4.0) szerint osztályoztuk. A tumorválasz értékelését 12 hetente végeztük a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 szerint. Ha a computer tomográfia (CT) enyhe progressziót (SP) jelzett, de a RECIST 1.1 kritériumai szerint még mindig stabil betegségnek felelt meg az állapot, ezen betegeknél (vizsgálati csoport), a dózisemelési (DE) stratégia gondos követéssel kezdődött meg. A dózis emelése először 62,5 mg-ra történt, és ha az enyhe progresszió továbbra is fennállt vagy ismét jelentkezett, 75 mg-ra. A 2013. június 30-a előtt SP-t mutató betegek a kontrollcsoportba kerültek bevonásra.

A dózisemelés hatásának értékelése

A dózisemelés hatásait a teljes betegpopuláció és az SP-t mutató betegek PFS-ére és OS-ére elemeztük. Az SP-ben szenvedő betegek két csoportját különítettük el, tekintettel arra, hogy az SP 2013. június 30. előtt vagy után következett be. Az ezen időpont előtti betegek változatlan standard dózissal folytatták a kezelésüket az SP jelenléte ellenére. Ezt követő időszakban a releváns mellékhatások nélküli betegeknél DE stratégia került alkalmazásra.

3.3. Experiences with everolimus therapy for patients with metastatic renal cell cancer in Hungary

3.3.1. Betegek

Everolimusz kezelés 145 esetben került alkalmazásra világossejtes mRCC-ban szenvedő betegeknél, VEGFR-TKI terápia progresszióját követően (2010 január és 2013 július) között kilenc hazai onkológiai intézetben. A terápia megkezdése előtt szövettani és staging vizsgálatok történtek. A betegek 61%-ának volt kezelésre szoruló társbetegsége.

3.3.2. Módszer

Everolimusz terápia. Az everolimusz monoterápiát szájon át, napi 10 mg-os adagban, folyamatosan adagolva, 28 napos ciklusokban szedték a betegek. A képalkotó vizsgálatok kontrollja az everolimusz-terápia megkezdése után először 8 héttel, majd 12 hetente egyszer volt javasolt, RECIST1.0 szerint értékelve. A nemkívánatos események súlyosságát a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (86% 125 beteg esetén volt lehetséges) alapján értékelték. Az adatok gyűjtése retrospektív módon történt.

Statisztikai elemzések

A PFS és OS túlélési függvények jellemzésére Kaplan-Meier analízist alkalmaztunk. A TNM, az FGFR mutáció és a PD-L1 expressziójának egymásra hatását Kaplan-Meier becslés egyváltozós rétegzésével, és az SPSS 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) Cox-féle regressziós modellel értékeltük. Az FGFR-PD-L1, TNM és túlélés elemzéseit (Kaplan-Meier módszerrel) az R 4.2.2 statisztikai szoftverrel végeztük (R Core Team 2021). A további, vesedaganatos munkákban a PFS, az OS és az életkor közötti összefüggéseket COX regresszióval elemeztük. A terápiával kapcsolatos és a beteggel összefüggő tényezők PFS-re és OS-re gyakorolt hatását Kaplan–Meier analízissel végeztük. A kovariánsok kimenetelben betöltött független szerepének kimutatására többváltozós COX regressziót alkalmaztunk. Ezen statisztikai elemzések az SPSS 20.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) segítségével készültek.

4. Eredmények

4.1. Correlation between fibroblast growth factor receptor mutation, programmed death ligand-1 expression and survival in urinary bladder cancer based on real-world data

Elemzésünk során 310 beteg adatait értékeltük, 236 (76,1%) férfi és 74 (23,9%) nő volt. A teljes populáció medián életkora 62,8 év volt, a nők valamivel fiatalabbak (medián életkor 61,5 év), mint a férfiak (medián életkor 63,1 év). FGFR mutációs analízis 253 mintában, PD-L1 és CPS score értékelés 248 mintán volt értékelhető, míg 215 minta volt mind PD-L1, mind FGFR értékelésre alkalmas.

Erős korreláció volt kimutatható a TNM stádium és az FGFR mutáció között ($p < 0,001$), azaz a magasabb stádiumban alacsonyabb volt a NWT arány. A pozitív PD-L1 arány szignifikánsan ($p = 0,005$) alacsonyabb volt az NWT csoportban (19,4% vs. 44,1%), mint a WT-ben, hasonlóan a CPS ≥ 10 arányhoz. Szignifikáns kapcsolatot találtunk a stádium és a PD-L1 expresszió között is CPS ($p = 0,002$) alapján, az előrehaladottabb stádiumokban a PD-L1 pozitivitás gyakorisága magasabb volt.

Elsősorban az FGFR és a PD-L1 (TPS és CPS) állapot közötti összefüggésre összpontosítottunk, ahol azt találtuk, hogy minél valószínűbb a minták FGFR mutációja, annál kevésbé valószínű, hogy PD-L1 pozitívak. Eredményeink azt mutatták, hogy a TNM stádium erősen szignifikáns hatással van az FGFR mutációra és a PD-L1 expressziójára. A cystectomy idején lokálisan előrehaladott TNM III-IV stádiumú betegek túlélése volt szignifikánsan a legkedvezőtlenebb tényező (medián: 17,97 hónap, $p < 0,001$).

A túlélés tekintetében azt is találtuk, hogy a túlélés hosszabb volt az FGFR pozitív, mutáns (NWT - medián OS 56,7 hónap, 95% CI 38,9-NA), mint a FGFR vad típusú (WT - medián OS 23,2 hónap, 95% CI 15,6-30,9) betegeknél ($p = 0,024$). Nem volt különbség a teljes túlélés medián értékében a PD-L1 pozitív vagy negatív (30,07 vs 29,03, $p = 0,81$) betegek között sem TPS alapján, sem magas vs. alacsony CPS score (31,63 vs 29,03, $p = 0,28$) esetén. Adataink alapján az FGFR NWT vs. WT viszont a betegek túlélését befolyásoló tényező volt, míg a PD-L1 negativitás vs pozitivitás vagy CPS alacsony vs magas szint nem. Eredményeink azt mutatták, hogy a stádium a túlélés szempontjából szignifikáns független tényezőnek bizonyult, az FGFR-rel való szoros kapcsolatnak nem volt önálló hatása. A TNM-hez hasonlóan ezen változók függetlensége nem volt bizonyítható, csak a TNM stádiumon keresztüli hatásuk a túlélésre.

4.2. Dose Escalation can Maximize Therapeutic Potential of Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

Vizsgálatunkban résztvevő 103 beteg közül 80 (77,7%) férfi és 23 (22,3%) nő volt. Az átlagéletkor 62,27 (32-80) év volt, a betegek 84,5%-ánál történt nefrektómia.

Dóziscsökkentést (DR) 59 (59,6%) betegnél nem kellett alkalmazni (50 mg/nap 4/2 vagy 2x2/1 sémában vagy 37,5 mg napi adag folyamatosan adagolva 2 esetben). Az adagolási séma módosítása (DSM) 22 (22,2%) beteg esetében történt. A medián PFS \pm SE 14,2 \pm 3,22 (95% CI 7,87–20,52) hónap volt. A legkedvezőbb tumorválaszként teljes remisszió 7 (7,1%) alakult ki. A részleges remisszió 31 (31,3%) betegnél, míg stabil betegség 56 (56,6%) betegnél volt észlelhető.

Enyhe progresszió (SP) radiológiai vélemény esetén RECIST 1.1 szerint 48 (48,5%) esetben stabil betegség volt. Elsőszintű (62,5 mg/nap 4/2 vagy 2x2/1 sémában) és másodszintű (75 mg napi adag 4/2 vagy 2x2/1 sémában) dózisemelés 18 (18,2%) és 4 (4,1%) betegnél történt. A szunitinib-terápia medián \pm SE időtartama 19,45 \pm 2,01 (95%CI 14,87–22,94) hónap volt a SP meghatározásáig és 7,8 \pm 1,55 (95%CI 4,74–10,85) hónap az SP dátumától a RECIST progresszióig. A medián OS 25,36 \pm 2,62 (95% CI 20,23-30,5), a medián követési idő 24,37 (1,33-93,83) hónap volt.

A 99 elemzett beteg közül 18 (18,2%) esetben történt DE. A PFS és az OS eredmények kedvezőbbek voltak a dózis emelésekor, mint a nem emelt betegek esetében. Az adagolási séma módosítása 22 (22,2%) betegnél történt. A median PFS hosszabb volt DSM mellett, mint DSM nélkül. A dóziseszkaláció és a DSM független paraméterek voltak. A túlélés hosszabb volt azon betegeknél, akik a szunitinibterápia után több további terápiás vonalat kaptak.

A kontrollcsoportba 23 beteg volt (enyhe progressziót mutató eset) bevonható, míg 25 beteg a vizsgálati csoportba. A medián PFS (39,7 \pm 5,1 vs 14,2 \pm 1,3 hónap (p=0,037)) és mOS (57,5 \pm 10,7 vs 27,9 \pm 2,5 hónap (p=0,044)) eredmények szignifikánsan jobbak voltak a vizsgálati, azaz DE-t kapott csoportban, mint a kontrollcsoportban.

Többváltozós COX-analízis alapján mind a DE (HR_{DE}: 2,12, 95% CI 1,077–4,181; p_{DE}=0,030), mind a nefrektómia (HR_{neph}: 2,47, 95% CI 1,023–6,315; p_{neph}=0,049) a PFS független faktorai voltak a SP-s betegeknél. Az OS vonatkozásában egyedül a nefrektómia befolyásolta az eredményeket önmagában (HR_{neph}: 5,02, 95% CI 1,94-12,98; p_{neph}=0,001), a DE nem.

A DE-t követően a fokozódó nemkívánatos események a fáradtság és a hypertonia kialakulása vagy súlyosbodása voltak a szunitinib megemelt dózisa következtében.

4.3. Experiences with everolimus therapy for patients with metastatic renal cell cancer in Hungary

A betegek átlagéletkora 62 (28-79) év volt. A vizsgálatban 108 (74,5%) férfi és 37 (25,5%) nőbeteg vett részt. A betegek általános állapota jó volt, ECOG 0 és 1 státuszt 45 (31%), illetve 88 (60,7%) esetben regisztráltak. Az everolimuszterápia előtt 128 (88,3%), 16 (11%) és 1 (0,7%) beteg kapott szunitinibet, szorafenibet és pazopanibet. Elsővonalbeli TKI terápiaiban összesen 123 (84,8%) beteg részesült. A TKI kezelés átlagos (\pm SE) időtartama 11,7 (\pm 0,9) hónap volt, továbbá 24 (16,6%) esetben volt 3 hónapnál rövidebb, mely betegek primér TKI-rezisztensnek minősültek. A TKI terápia vége és az everolimusz kezdete közötti átlagos (\pm SE) időtartam 97,7 (\pm 10,1) nap volt. Dóziscsökkentésre 9 esetben (6,2%) volt szükség tüdőgyulladás (6 eset; 4,1%), grade 2 bőrtünetek (2 eset; 1,4%), valamint arc- és nyaködéma (1 eset; 0,7%) miatt.

Komplett remisszió, mint a legkedvezőbb tumorválasz nem következett be. Részleges remisszió, stabil betegség és progresszió 18 (12,9%), 85 (60,7%) és 37 (26,4%) esetben fordult elő. Az objektív tumorválasz 18 (12,9%), míg a klinikai haszon 103 (73,6%) volt. A medián PFS 18,0 hónapos medián követési idő mellett (95%CI 7,05-28,95) 5,4 hónap volt (95%CI 3,83-6,97). A medián OS 16,2 hónap volt (95%-os CI 12,95-19,45). A PFS és OS medián értéke a >3 vs ≤ 3 hónapos TKI-terápiával kezelt esetekben 3,0 vs. 5,2 hónap, illetve 16,0 vs. 19,9 hónap volt, statisztikai szignifikancia nem volt kimutatható ($p=0,250$ és $p=0,244$). A PFS és az OS kedvezőbb volt a több, mint 9 hónapig tartó TKI terápia után (PFS $p=0,019$, OS $p=0,045$), valamint ECOG 0-1 teljesítménystátusz esetén (PFS $p=0,033$, OS $p=0,008$). Az anémia jelenléte kedvezőtlenebb túlélést jósol ($p=0,020$), míg a 12 hónapnál hosszabb PFS kedvező prognosztikai faktor ($p=0,762$). Mindössze 37 beteg (25,5%) kapott harmadvonalbeli terápiát: 26 (17,9%) progeszteron-származékot, 6 (4,1%) TKI-t a klinikai vizsgálatok során és 5 (3,5%) interferonterápiát (megjegyzés, hogy a vizsgálat idején még nem állt rendelkezésre más terápiás opció). Az OS nem különbözött azokhoz a betegekhez képest, akik nem kaptak onkológiai kezelést everolimusz után (post EVE terápia) ($p=0,001$). Az ECOG státusz és az anaemia túlélésre gyakorolt hatását vizsgálva a legkedvezőbb medián OS a nem anémiás ECOG 0-1 ($30,9\pm 2,5$ hónapos) betegeknél, míg a legkedvezőtlenebb az ECOG 2-3 értékű anémiás betegeknél volt ($7,7\pm 4,5$ hónap) ($p=0,029$). A betegekkel, illetve a terápiákkal kapcsolatos további paraméterek egyike sem befolyásolta a PFS-t vagy az OS-t.

5. Megbeszélés

5.1. A PD-L1 és az FGFR ma a leggyakrabban vizsgált biomarkerek előrehaladott húgyhólyagdaganatok kezelésében, a terápiás lehetőségekhez kapcsolódó klinikai igények miatt. Az immunterápiák előrehaladott urotheliális rákokban főként platina alapú kemoterápia után alkalmazhatóak, de magas PD-L1 expresszió esetén első választásként is engedélyezettek. Munkánk során a PD-L1 státusz meghatározása TPS és CPS alapján is megtörtént. A célzott terápiák közül az FGFR-gátlók platina alapú kemoterápia vagy immunterápia után alkalmazhatóak. Az irodalomban az felületes, nem invazív daganatok kb. 70%-a mutat FGFR3 mutációt. Vizsgálatunkba olyan felületes hólyagdaganatban szenvedő betegeket (20%) vontunk be, akiknél cystectomiát végeztek, ha a recidív betegséget nem lehetett transzuretrális reszekcióval kontrollálni. Még ebben a magasabb kockázatú csoportban is 37,2% volt az FGFR mutáns betegek aránya, ami alacsonyabb, mint a publikált adatok, de magasabb, mint a vizsgált izom-invazív csoportunkban. A legerősebb korreláció a TNM stádium és az FGFR mutáció között volt megfigyelhető. Eredményeink az FGFR3 mutáció magas gyakoriságát mutatják a korai stádiumban. Adataink hasonlóak más eredményekhez, amelyek összefüggést mutattak a kedvező prognózis és az FGFR mutáció között. A TNM stádiumokban kimutattuk, hogy a magas FGFR3 mutációt mutató daganatok esetén kevésbé valószínű a PD-L1 pozitivitás. A cox regressziós modellel vizsgálva azt találtuk, hogy előfordulásuk nem független egymástól. A kapott eredmények alapján az egyes paraméterek között igen erős korrelációt lehetett azonosítani.

Korábbi tanulmányok igazolták, hogy a mutált FGFR3 státusz fokozott FGFR3 génexpresszióval és csökkent T-sejt-infiltrációval jár együtt. Az egyik legújabb retrospektív, az irodalomban rendelkezésre álló, viszonylag magas betegszámmal végzett retrospektív elemzés alapján az anti-PD-L1 immunterápia után alacsonyabb válaszarányt és rövidebb OS-t figyeltek meg azoknál a betegeknél, akiknél FGFR-alteráció volt jelen. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, vajon az FGFR mutáció a túlélés lehetséges független prognosztikai tényezője-e. Az anti-PD-L1-gyel kezelt FGFR mutációt mutató betegek csoportjában sok ellentmondásos adatot publikáltak azok prediktív és prognosztikai értékének igazolására, mely kérdésre pontosabb választ a folyamatban levő, prospektív, nagyobb betegszámú vizsgálatok alapján fogunk kapni.

Munkánk erőssége, hogy viszonylag nagyszámú, cisztectómián átesett hólyagdaganatos beteg valós eredményeit dolgozza fel. További előnye, hogy a CPS-adatokat a PD-L1 expresszióhoz viszonyítva is értékeltük, ami a mai gyakorlatban jobban alkalmazható. Kiemeljük azt is, hogy a klinikai és patológiai orvosi rendszerekben rendelkezésre álló adatok precíz és egyedi összekapcsolása a finanszírozói adatbázisban elérhető túlélési eredményekkel elősegítette munkánk pontosságát.

5.2. A szunitinib volt az egyik leggyakrabban alkalmazott elsővonalbeli terápia az mRCC kezelésében. Vizsgálatunkban a PFS hosszabb volt, mint a regisztrációs vizsgálatban, de betegeink PFS-e hasonló volt a publikált kedvező real-world adatokhoz. Az OS nem érte el a 2 évet ebben a vizsgált, még immunterápiás korszak előtti időszakban, mellyel eredményeink is korrelálnak. Egy sikeresen optimalizált gyógyszeres terápia esetén az egyik legfontosabb a megfelelő adagolás: az egyénileg titrált, tolerálható dózis, a maximális napi adag beadásával. Fontos, hogy a társbetegségek figyelembevételével válasszuk ki a legmegfelelőbb adagolási sémát. Számos szerző beszámolt arról, hogy mind a PFS, mind az OS szignifikánsan kedvezőbb grade 2-es hipertónia megjelenése esetén. Mivel a gyógyszerek targetjéhez kapcsolódó mellékhatások sugallhatják a gyógyszer titrálási szintjét és hatását, a toxicitási profil felhasználható az adagolás és a kezelési ütemterv egyéni optimalizálására. Houk és munkatársai metaanalízise szerint a megnövekedett szunitinib-expozíció a klinikai eredmények javulásával, valamint a mellékhatások fokozott kockázatával jár. A nemkívánatos események megfelelő kezelése szükséges a hatékony szunitinib-kezeléshez, amelyhez a megfelelően tájékozott beteg aktív közreműködése szükséges. A fenti adatok alapján dóziszemelést alkalmaztunk olyan esetekben, amikor a RECIST 1.1 eredmények stabil betegséget igazoltak, de enyhe progresszió volt már jelen. Elképzelésünk az volt, hogy elérjük a szunitinib optimális titrálását a tolerálható off target mellékhatások megjelenésének függvényében. Vizsgált populációnkban a RECIST szerinti CR aránya viszonylag magas (7,1%) volt a pivotális fázis III vizsgálatához képest. A kezdeti kedvező tumorválaszt követően az enyhe progresszió megállítható vagy reverzibilis volt dóziszemeléssel. A szunitinib vérszintje 10-14 nap után éri el az egyensúlyi állapotot, a 14. napon a maximális értéket, míg a betegség progressziója általában a kezelés megszakítása során következik be. Bjarnason és munkatársai retrospektív elemzése szerint a rövidebb kezelési szünet jobb PFS-t és OS-t eredményezett a standard ütemezéshez képest, és az egyik legkedvezőbb PFS értéket mutatta, bármely egyéb TKI-hez képest. A szunitinib módosított adagolási rendje jól tolerálható, és optimális gyógyszerexpozíciót vált ki.

Eredményeink alapján a terápiát rosszul toleráló betegek esetében a PFS és az OS eredmények javíthatók a dózisséma módosításával. Azoknál a jó általános állapotú betegeknél, akiknél semmilyen lényeges mellékhatás nem jelentkezik, terápiás szükség esetén dóziszemelés végezhető. A DE PFS-re és OS-re gyakorolt hatását a két vizsgált kohorszunk összehasonlítása során igazoltuk.

A nemkívánatos események aránya a dózis emelése előtt és azt követően is alacsonyabb volt a vizsgálati kohorszunkban, mint azoknál, akik a pivotális vizsgálatokban standard dózist kaptak. Ez részben a VEGFR inhibitorok tolerálhatóságával, a toxicitás proaktívabb kezelésével, valamint egyéni szenzitivitással magyarázható, ami javíthatja az egyedi gyógyszer tolerálhatóságát.

5.3. Elemzésünkben az everolimusz monoterápia kedvező PFS-t és OS-t eredményezett a VEGFR-TKI terápia után, mRCC-ben szenvedő betegek esetében. A 9 különböző magyarországi intézetben kezelt populációban az 5,3 hónapos PFS valamivel hosszabb volt, mint a RECORD-1 regisztrációs vizsgálat eredménye, és hasonló az egyetlen vonalbeli TKI terápia után kezelt betegek alsoportjához. Vizsgálatunkban a betegek átlagos életkora 16,2 hónap volt. A III. fázisú vizsgálatban az OS az everolimusz-karon 14,8 és a placebo-karon 14,4 hónap volt. Vizsgálatunkban a VEGFR-TKI kezelés abbahagyása és az everolimuszterápia kezdete közötti átlagos időtartam sajnos 97,7 nap volt. Az everolimusz adagolásának és késleltetésének okai sokrétűek voltak: a korábbi kezelés mellékhatásai; a betegáramlás nehézségei az intézetek között; a radiológiai vizsgálatok szervezése; valamint a gyógyszerek egyedi engedélyezésű elérhetősége.

A betegek kedvezőtlen általános állapota (ECOG 2-3) rövidebb PFS-sel és OS-sel társult. Az anémia jelenléte rontotta a túlélést. Nem találtunk összefüggést a betegek egyéb általános jellemzői és a terápias kimenetel között. Elemeztük a VEGFR-TKI terápiával szembeni elsődleges rezisztenciát mutató betegek adatait is, mivel az eltérő hatásmechanizmus miatt azt feltételeztük, hogy az everolimusszal kedvezőbb eredményeket lehet elérni, de statisztikailag szignifikáns előny nem volt kimutatható, ahogy a nemzetközi tanulmányok is mutatták. A magyar populációban szignifikánsan kedvezőbb volt a PFS és az OS azoknál a betegeknek, akiknél a VEGFR-TKI terápia 9 hónapnál hosszabb volt. Motzer által a másodvonalbeli terápiára kiadott prognosztikai pontszám-rendszerben negatív prognózissal korrelál 3 tényező – anémia (a normál érték alatt), rosszabb általános állapot (Karnofsky 80 alatt) és magas korrigált kalcium (>10 mg/dL ill. >2,4 mmol/L) – az első vonalban használt 5 faktoral szemben. A vizsgált populációnkban, ha a betegek általános állapota jó volt és nem volt anémia, az OS 30,9 hónap volt, de rossz állapot és vérszegénység esetén ez az idő 7,7 hónapra csökkent. Az everolimusz terápia és a PFS hatékonyságát elemezve arra a következtetésre jutottunk, hogy az ECOG az egyik legfontosabb prognosztikus és egyben prediktív tényező, mely hangsúlyozza a megfelelő betegválasztás fontosságát.

Az everolimuszt a betegek jól tolerálták. A dóziscsökkentés és a ciklus késleltetés az esetek 6,2, illetve 8,9%-ában volt szükséges. A leghosszabb terápiahalasztást tüdőgyulladás miatt alkalmazták. Kortikoszteroidok használta és dóziscsökkentés vált szükségessé. A laboratóriumi rendellenességek gyakorisága, mint az anémia, vese- és májműködési rendellenességek és a vércukorszint emelkedés a RECORD-1 vizsgálatához hasonlóak voltak, az EVE hatásmechanizmusából adódnak az mTOR jelátviteli úthoz kapcsolódnak. Ezért elengedhetetlen ezen paraméterek monitorozása ezen gyógyszercsoport alkalmazása során.

6. Összefoglalás, konklúzió

6.1. Eredményeink rávilágítanak a nem izom-invazív daganatok magas FGFR mutációs arányára, ezáltal egy potenciálisan új területre az FGFR-gátlók hatásának jövőbeni elemzésére. A PD-L1 expressziójának magasabb aránya az előrehaladottabb stádiumokban szintén megerősíti a hólyagdaganatok immunmechanizmusát. Bár az FGFR mutáns betegek túlélése kedvezőbb volt, mint a vad típusé, ezt a hatást a daganatos stádiumon keresztül tudtuk igazolni. Magas PD-L1 expresszió pedig alacsony FGFR mutációs aránnyal és előrehaladottabb stádiummal járt. Összefoglalva, ebben a betegcsoportban a tumorstádium szerepe emelhető ki, mint a túlélést legjobban befolyásoló faktor.

6.2. Következtetésként elmondható, hogy a metasztatikus RCC-ben szenvedő betegeknél a toxicitási profil alapján optimalizált, egyénileg emelt dózisu szunitinib-terápia meghosszabbítja a PFS-t és az OS-t, és biztonságos kezelési lehetőséget jelent a mellékhatások mérsékelt növekedésével. Adataink alapján 12,5 mg-os lépésekben történő dózisemelés javasolható a megfelelően felvilágosított, enyhe progressziójú betegek számára, ha a RECIST 1.1 eredmények még stabil betegséget igazolnak, a szunitinib terápiás potenciáljának maximális kihasználására.

6.3. Összefoglalva, vizsgálatunk idejében eredményeink alapján az mTOR gátlás hatékony módja volt a metasztatikus vesekarcinóma kezelésének VEGFR-TKI terápia után. A magyar tapasztalatok szerint az everolimusz biztonságosan alkalmazható és jól tolerálható volt. A mindennapi gyakorlatunkból, a PFS-ből és az OS-ből származó terápiás eredmények hasonlóak voltak a regisztrációs vizsgálat megfelelő alcsoportjaihoz. Rossz általános állapotú, anémiás beteg esetén gyengébb kimenetelre lehetett számítani, így terápiájukat csak megfelelő mérlegelés és általános állapotuk javulása után lehetett elkezdeni. Az everolimusz másodvonalbeli alkalmazásával a progresszió késleltethető volt, és a túlélés javítható volt a jó életminőség fenntartása mellett, ha a beteg jó általános állapotú volt és megfelelő hematológiai paraméterekkel rendelkezett.

A disszertáció új megállapításai

1. A való életbeli adatok alapján az FGFR3 mutáció aránya magasabb korai húgyhólyag daganatoknál, míg a PD-L1 pozitivitás (TPS 1 felett és CPS 10 felett) az előrehaladottabb stádiumokban, és fordítva. Az FGFR mutáció, a PD-L1 expresszió és a TNM stádium szorosan korrelálnak egymással. A betegek túlélése függ az FGFR státusztól és a TNM stádiumtól egyaránt, míg önmagában a PD-L1 expressziótól nem.

A túlélést befolyásoló egyedüli független paraméternek a TNM tekinthető, az FGFR státusz a TNM-mel való szoros összefüggésével hat a túlélésre.

Fenti eredmények újszerű és előremutató valós klinikai haszna, hogy az FGFR mutáns esetek a PD-L1 expresszió alacsonyabb arányából adódó immun-szegényebb környezetük miatt potenciálisan kevésbé reagálhatnak immunterápiákra, ezen az eseteknél az FGFR gátló kezelés megfelelő terápiás döntés lehet.

2. Az áttétes veserákok jelenleg is széles körben alkalmazásra kerülő elsővonalbeli szunitinib terápiája során jelentkező enyhe progresszió esetén, ha a betegnél nincs releváns toxicitás, dóziszemelés végezhető az on target mellékhatások megjelenéséig, 25 mg napi dózissal emelve, maximum 75 mg dózissig. A dóziszemelés hatására meghosszabbodik a progressziómentes és teljes túlélés is a kontroll kar standard dóziséhoz képest. A dóziszemelés és a dózis módosítás a progressziómentes túlélést befolyásoló, egymástól független faktorok.

A dóziszemelés klinikai haszna, hogy alkalmazásával maximalizálható a szunitinib terápiás potenciálja és javítható a betegek túlélése.

3. Az áttétes veserákok másod- vagy többvonalbeli everolimuszterápiája mellett kedvezőbb progressziómentes túlélés volt észlelhető a vizsgált populációban, mint a törzskönyvező vizsgálatban. A PFS és az OS kedvezőbb volt a több, mint 9 hónapig tartó TKI terápia után, valamint ECOG 0-1 teljesítménystátusz esetén. Az everolimuszterápia esetén a rosszabb ECOG státuszhoz kapcsolódó együttes anémia jelenléte esetén várható a terápia legkisebb haszna.

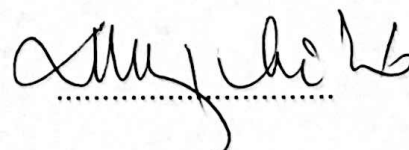
Meg kell jegyezni, hogy az everolimuszkezelés alkalmazása mára háttérbe szorult az újabb, feltörekvő terápiák mellett, mégis, ha erre a terápiára esne választás, fontos szem előtt tartani fenti eredményeket.

Társszerzői lemondó nyilatkozat

Alulírott *Dr. Maráz Anikó* (felelős társszerző) kijelentem, hogy *Dr. Révész János* (pályázó) PhD értekezésének tézispontjaiban bemutatott - közösen publikált - tudományos eredmények elérésében a pályázónak meghatározó szerepe volt, ezért ezeket a téziseket más a PhD fokozat megszerzését célzó minősítési eljárásban nem használta fel, illetve nem kívánja felhasználni.

Reped, 2023.04.11.
Szeged, 2023.04.11.

dátum



szerző

A pályázó tézispontjaiban érintett, közösen publikált közlemények:

Maráz A, Cserhádi A, Uhercsák G, Szilágyi É, Varga Z, **Révész J**, Kószó R, Varga L, Kahán Z. Dose escalation can maximize therapeutic potential of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018 Mar 15;18(1):296. doi: 10.1186/s12885-018-4209-9. PMID: 29544452; PMCID: PMC5856318

Maráz A, Csejtej A, Kocsis J, Szűcs M, Kahán Z, Bodoky G, Dank M, Mangel L, **Révész J**, Varga Z, Géczi L. Assessment of the Role of Everolimus Therapy in Patients with Renal Cell Carcinoma Based on Daily Routine and Recent Research Results. *Pathol Oncol Res*. 2019 Jan;25(1):149-156. doi: 10.1007/s12253-017-0317-0. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29027615