

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΙΟ

PP129

Μεταστατικό Ca Νεφρού και Νεότερα Δεδομένα στη Θεραπεία.

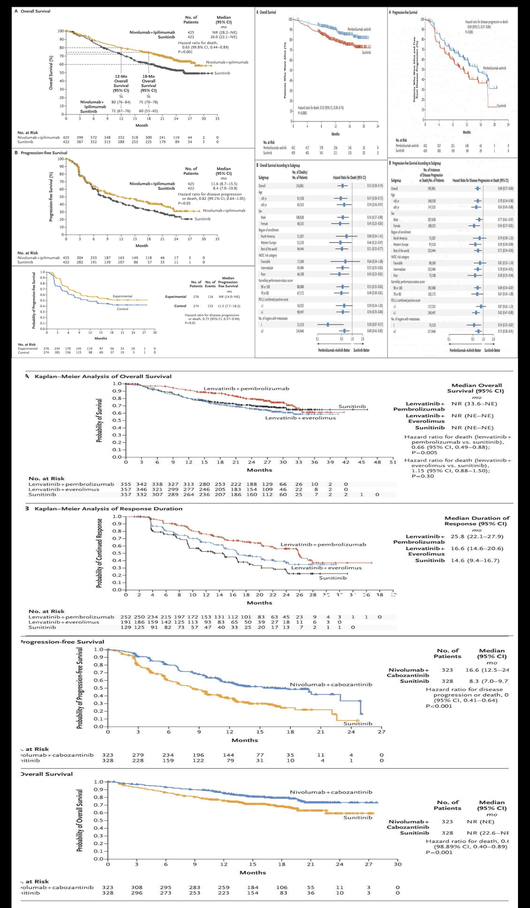
Μπελαντής Χαράλαμπος Επικ.Επιμ.Β Ουρολογίας, Κανακάκης Ηλίας Ειδικ. Δήμου Αναστάσιος Ειδικ. Τζουλάκης Σταύρος Δ/ντης, Τζωρτζακάκης Δημήτρης Επιμ Α, Χαιρέτης Ιωάννης Δ/ντης Ουρολογική κλινική Βενιζέλειο Πανάνειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου.

Από το 2018 είχε προταθεί η συνδυαστική θεραπεία ως πρώτης γραμμής στον μεταστατικό καρκίνο του νεφρού (διπλέτες). Συνδυασμός μεταξύ αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου ή συνδυασμός αναστολέα ανοσολογικού ελέγχου με αναστολείς κινάσης τυροσίνης υποδοχέα αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα. Ο τελευταίος συνδυασμός διευκολύνει την είσοδο των ανοσοκυττάρων εντός των κυττάρων του όγκου μέσω νορμαλοποίησης του ενδοθηλίου. Οι διπλέτες αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και μειώνουν τον κίνδυνο θανάτου κατά 30%.

Οι νεότερες μελέτες όπως δημοσιεύτηκαν, nivolumab συν cabozantinib-CheckMate 9ER(2023), lenvatinib συν pembrolizumab-CLEAR(2021),nivolumab συν ipilimumab-CheckMate214(2018), pembrolizumab συν axitinib-KEYNOTE-426(2019), επικουρική θεραπεία με pembrolizumab όπως προέκυψε από την KEYNOTE-564(2024) και cabozantinib συν nivolumab συν ipilimumab-COSMIC-313(τριπλέτα2023), υποστηρίζουν την συνδυαστική θεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής και την επικουρική με pembrolizumab μετά από χειρουργική επέμβαση και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής.

Σύμφωνα με τη μελέτη CheckMate 9ER.σε διάμεση παρακολούθηση 18,1 μηνών για τη συνολική επιβίωση, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 16,6 μήνες (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 12,5 έως 24,9) με nivolumab συν cabozantinib και 8,3 μήνες (95% CI, 7,0 έως 9,7).) με sunitinib (αναλογία κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο, 0,51, 95% CI, 0,41 έως 0,64, P<0,001). Η πιθανότητα συνολικής επιβίωσης στους 12 μήνες ήταν 85,7% (95% CI, 81,3 έως 89,1) με το nivolumab συν cabozantinib και 75,6% (95% CI, 70,5 έως 80,0) με το sunitinib (αναλογία κινδύνου για θάνατο, 9,0% CI, 0,6). 0,40 έως 0,89, P=0,001). Αντικειμενική ανταπόκριση εμφανίστηκε στο 55,7% των ασθενών που έλαβαν nivolumab συν καβοζαντινίμπη και στο 27,1% αυτών που έλαβαν sunitinib (P<0,001).Στη μελέτη CLEAR η επιβίωση χωρίς εξέλιξη, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του lenvatinib-pembrolizumab από ότι στην ομάδα του sunitinib (διάμεσος, 23,9 μήνες [95% διάστημα εμπιστοσύνης {CI}, 20,8 έως 27,7] έναντι 9,2 μηνών [95% CI, 6,0 έως 11,0] και η συνολική επιβίωση στο 79,2%. Στη μελέτη CheckMate214 το ποσοστό συνολικής επιβίωσης 18 μηνών ήταν 75% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 70 έως 78) με nivolumab συν ipilimumab και 60% (95 % CI, 55 έως 65) με sunitinib.

Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 42% έναντι 27% και το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 9% έναντι 1%. Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 11,6 μήνες και 8,4 μήνες αντίστοιχα. Στη KEYNOTE-426 το ποσοστό των ασθενών που ζούσαν στους 12 μήνες ήταν 89,9% στην ομάδα pembrolizumab-axitinib και 78,3% στην ομάδα sunitinib (αναλογία κινδύνου για το θάνατο, 0,53, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,38 έως 0,74, P<0,0001). Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 15,1 και 11,1 μήνες αντίστοιχα (αναλογία κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο, 0,69, 95% CI, 0,57 έως 0,84, P<0,001). Στη COSMIC-313 trial με διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη, 13,8 μήνες (95% CI, 9,7 έως 15,9) και 11,2 μήνες (95% CI, 7,6 έως 14,0), αντίστοιχα (αναλογία κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο, 0,79, 95% CI , 0,63 έως 0,98). Στη KEYNOTE-564 σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση παρατηρήθηκε με το pembrolizumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου για θάνατο, 0,62, 95% CI, 0,44 έως 0,87, P=0,005). Η εκτιμώμενη συνολική επιβίωση στους 48 μήνες ήταν 91,2% στην ομάδα pembrolizumab, σε σύγκριση με 86,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.



Τα κριτήρια επιλογής ασθενών στις μελέτες ήταν η πρόγνωση, είδος και αριθμός μεταστάσεων, ανάγκη άμεσης ανακούφισης από τα συμπτώματα, μακροχρόνια ύφεση και διάρκεια ανταπόκρισης, ασφάλεια, ολική επιβίωση και επιβίωση ελεύθερης νόσου και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Σε κάθε περίπτωση εφαρμόζονταν το IMDC (International Metastatic RCC Data base Consortium) ως μοντέλο κινδύνου που προβλέπει την επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό νεφρικό καρκίνωμα που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία (γνωστά και ως κριτήρια Heng).Οι παραπάνω μελέτες αφορούν το Διαυγοκυτταρικό νεφρικό καρκίνο και παρουσιάζετε σημαντικό όφελος σε όλα τα κριτήρια επιλογής εκτός από την τοξικότητα. Στο μη Διαυγοκυτταρικό νεφρικό καρκίνο η μονοθεραπεία με VEGF (cabozantinib,sunitinib) ή και σε συνδυασμό με nivolumab και σε κάποιες περιπτώσεις η εφαρμογή lenvatinib συν Everolimus είναι ικανοποιητική με ανταπόκριση 30-40%. Επίσης σε παρουσία όγκου με σαρκωματώδη στοιχεία η ανταπόκριση σε διπλέτα ανοσοθεραπείας είναι καλύτερη.

Η συνδυαστική θεραπεία σε κάθε περίπτωση έχει καλύτερα αποτελέσματα αλλά απαιτείτε η καθιέρωση νέων βιοδεικτών για την ανοσολογική αναγνώριση των όγκων και των υποτύπων αυτών. Η τοξικότητα έτσι θα μειωθεί και η ολική επιβίωση θα βελτιωθεί. Η θεραπεία με τριπλέτες παρουσιάζεται ελπιδοφόρα για μελλοντική χρήση. Σε κάθε περίπτωση η εξατομικευμένη προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη αγγειογενετικούς παράγοντες, πολλαπλασιαστικότητα, είδος μεταλλάξεων και διαφοροποίησης, γονιδιακό προφίλ και τυχόν σαρκωματώδη στοιχεία συμβάλει καθοριστικά στην ανταπόκριση.

Βιβλιογραφία.

1. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma: Brian I. Rini, M.D., Elizabeth R. Plimack, M.D, et.al published February 16, 2019, N Engl J Med 2019;380:1116-1127, vol.380, NO.12,KEYNOTE-426

2.Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma Robert J. Motzer, M.D., Nizar M. Tannir, M.D., et.all.Published March 21, 2018, N Engl J Med 2018;378:1277-1290, VOL.378 NO.14.CheckMate 214

3.Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma Toni K. Choueiri, M.D., Thomas Powles, M.D., Laurence Albiges, M.D.et.all., Published May 10, 2023, N Engl J Med 2023;388:1767-1778, VOL. 388 NO. 19.COSMIC-313

4.Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, Toni K. Choueiri, M.D., Thomas Powles, M.D. et.all. Published March 3, 2021, N Engl J Med 2021;384:829-841, VOL. 384 NO. 9,CheckMate 9ER

5.Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma, Robert Motzer, M.D., Boris Alekseev, M.D., et. All. Published February 13, 2021, N Engl J Med 2021;384:1289-1300, VOL. 384 NO. 14,CLEAR Trial

6.Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma, Toni K. Choueiri, M.D., Piotr Tomczak, M.D., Ph.D. et.all, Published April 17, 2024, N Engl J Med 2024;390:1359-1371, VOL.390 NO.15. KEYNOTE-564

7.Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma, Toni K. Choueiri, M.D., Piotr Tomczak, M.D., Ph.D., Se Hoon Park, M.D., et.all.Published August 18, 2021,N Engl J Med 2021;385:683-694, VOL. 385 NO.8.. KEYNOTE-564