

Az áttétes vesesejtes karcinómás betegek sunitinib kezelése során szerzett tapasztalatok

Doktori értekezés tézisei

Dr. Nagyiványi Krisztián

Országos Onkológiai Intézet

PTE, ÁOK Doktori Iskola

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Vezető: Dr. Bogár Lajos, egyetemi tanár

Sebészet és határterületei program

Programvezető: Dr. Bogár Lajos, egyetemi tanár

Készült az Országos Onkológiai Intézetben

Témavezető: Dr. Géczi Lajos, centrumvezető



2020

BEVEZETÉS

A primer vesedaganatok 80-90%-a vesesejtes karcinóma (RCC), aminek kiindulási pontja a vese kéregállománya. A RCC leggyakoribb szövettani típusa a világossejtes RCC (70%-80%). Az RCC a leghalálosabb urológiai malignitás és az incidenciája jelenleg is növekvőben van Európában (megduplázódott az elmúlt 30 évben). Világviszonylatban a RCC incidenciája régiók szerint tág határok között mozog, a legmagasabb arány Európában és Észak-Amerikában figyelhető meg. 2010-ben Magyarországon 2735 új esetet (1173 nő és 1562 férfi) jelentettek és 818 beteg halt bele ebbe a betegségbe. Sajnos a betegek egyharmada vizcerális áttétekkel rendelkezik már a diagnózis idején, és ezen betegek felénél távoli áttét fejlődik ki. Az áttétes RCC (mRCC) esetek kezelési lehetőségei 2005-ig szűkösek voltak.

Az orálisan alkalmazható szer, a sunitinib, egy több célpontú receptor tirozin-kináz inhibitor, ideértve a VEGF és a PDGF receptorokat. A RCC kezelésére 2006 január 26-án hagyta jóvá az egyesült államokbeli Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (FDA). A közelmúltig a sunitinib a mRCC ellátásában a kezelés aranystandardja volt. 2007-ben már első vonalban alkalmazták és a betegek standard kezdő kezeléseként alkalmazták a MSKCC szerinti jó és közepes prognosztikai csoportba sorolt előrehaladott RCC esetén. A célzott biológiai hatóanyagok nem mentesek a mellékhatásoktól. Egyes mellékhatások nincsenek közvetlen kapcsolatban a VEGF útvonal gátlásával (off-target mellékhatások), ilyen a fáradtság/gyengeség, hasmenés, bőrkütiés, stomatitis/mucositis, kéz-láb szindróma (HFS), kardiotoxicitás, hematológiai és májkárosodás. A közvetlen VEGF gátlással kapcsolatosak (on-target mellékhatások) a hipertónia, vérzés, tromboembóliás események, hipotiroidizmus, fekélyek, vese és hasnyálmirigy károsodás. Korábbi

tanulmányok igazolták, hogy ezen mellékhatások közül néhánynak prediktív értéke van a sunitinib kezelés hatékonyságát illetően.

A jelenlegi gyakorlat a progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatott kezelés. A klinikai tapasztalat az, hogy a betegek jelentős része ideiglenesen megszakítja a kezelést teljes válasz (CR), stabil betegség (SD), visszatérő mellékhatások, egyidejű társbetegségek vagy saját belátása alapján.

Még mindig nem világos, hogy a folyamatos TKI kezelés vagy a megszakított terápia biztonságos-e, anélkül, hogy a végső eredményt elrontaná. Néhány tanulmány leírta, hogy a betegek nagy részénél, akik megszakították a kezelést, kedvező volt a válasz, ha ugyanazt a TKI kezelést folytatták.

A sunitinib előnyének ellenére minden betegnél rezisztencia és végül visszaesés jelentkezik. A rezisztencia mechanizmusok sokfélék és multifaktoriálisak, a pontos útvonal, mely során a daganat progrediál az adott VEGF-célzott terápia alatt, nem ismert. A kezelési útmutatók szekvenciális terápiát javasolnak. Az egyik gyógyszeres kezelés alatt bekövetkező progresszió után egy másik gyógyszer adásával ellenőrizhető a betegség és további klinikai haszon várható. Kedvező háttérű biológia esetén a betegek számos kezelésben részesülhetnek. A jelenlegi hosszú távú stratégia a mRCC esetében az, hogy több egymás utáni kezelést kapjanak különböző szerekkel, valamint növekvő számú tanulmány és esetismertetés javasolja, hogy egy specifikus gyógyszer újrAADása szintén terápiás hasznot jelenthet. Egyéb beállítások mellett, egy másik TKI vagy ugyanazon TKI újrAADása választási lehetőség lehet az ESMO klinikai gyakorlati útmutatójának ajánlása szerint, azokban az esetekben, ahol már a betegeket kezelték előzőleg TKI-val vagy mTOR gátlókkal. A TKI újrAADása nem illeszkedik a jelen és jövő fő kezelési algoritmusaihoz. A közelmúltban elfogadott nemzetközi ajánlások alapján a sunitinib kezelés majdnem teljesen kizorult az első vonalból az új TKI és különösen az immunterápiás gyógyszerek miatt. A TKI újrAADásának alkalmazása azokban az országokban ajánlott, ahol

az új kezelési modalitások bevezetése anyagi megfontolások miatt nehézségekbe ütközik.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Retrospektív vizsgálatban szisztematikusan elemezni az összefüggést a sunitinib kezelés hatékonysága és a mellékhatások között előrehaladott RCC betegeknél:

- az on-target mellékhatások és
- az off-target mellékhatások esetében, valamint
- a mellékhatások számának korrelációját a kezelés kimenetelével

2. Retrospektíven tanulmányozni a sunitinib kezelés eredményét előrehaladott RCC betegek esetében, akik legkevesebb 3 hónapos megszakítás után újramezdték (restart) a sunitinib kezelést:

- az intézetünkben kezelt betegcsoportban és
 - az irodalomban közölt esettanulmányok kombinációja alapján,
- valamint
- összehasonlítani a fenti két csoport eredményeit.

3. Retrospektíven kiértékelni a sunitinib kezelés hatékonyságát előrehaladott RCC betegek esetében, akiknek az első sunitinib kezelés után más, célzott kezelés(ek)e)t adtak, majd újraadták (rechallenge) a sunitinibet.

- az első és újraadott sunitinibre adott legjobb válasz és PFS
- a túlélést befolyásoló tényezők keresése
- az első és az újraadott sunitinib mellékhatásai közötti különbségek

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A kezelés hatékonysága és a mellékhatások közti összefüggés vizsgálata

2005 november és 2014 április között összesen 448 előrehaladott RCC beteg állt sunitinib kezelés alatt az uroonkológiai osztályon. Ezek közül első vonalban 274 beteget kezeltünk. Szisztematikus retrospektív elemzést végeztünk a leggyakoribb mellékhatások prognosztikai értékének megítélésére. A hatékonyság és mellékhatás adatait az intézeti adatbázisból nyertük. A klinikopathológiai vizsgálatok, performance státusz és rizikó osztályozás az UICC TNM beosztás, a Karnofsky index és a MSKCC rizikó kategóriák alapján lettek megállapítva. A sunitinib kezelés 50 mg/nap dózissal indult 4 hét kezelés és 2 hét szünet szerint ütemezve. A kezelés 6 hetes ciklusokban egészen a progresszióig vagy elfogadhatatlan mellékhatás megjelenéséig folyt. Dóziscsökkentés (37,5 és aztán 25 mg/nap), a mellékhatások következményeként, alkalmakként előfordultak, de a kezelés szüneteltetése ritkán vált szükségessé. A betegek követése során orvosi vizsgálat, rutin laboratóriumi teszt (ideértve a pajzsmirigy működést), mellkasröntgen, hasi és/vagy mellkas CT történt. A mellékhatások beosztása a NCI CTCAE 3.0 alapján történt minden hatodik héten a betegek beszámolója, orvosi fizikai vizsgálata és laboratóriumi eredményei alapján. Az on-target mellékhatások közé a hipertónia, hipotiroidizmus, vesetoxicitás, vérzés, trombózis és fekélyesedés, míg az off-target mellékhatásokhoz a mucositis, hasmenés, hányás, kardiotoxicitás, kéz-láb szindróma, bőrtünetek és hematológiai toxicitás került regisztrálásra. A klinikai válasz háromhavonta a RECIST 1.0 kritériumai alapján lett megállapítva. A betegek beleegyező nyilatkozatot írtak alá a sunitinib kezelésről az intézetben. Az adatok gyűjtése előtt a helyi Etikai Bizottság hagyta jóvá a vizsgálatot.

Az elsődleges cél a mellékhatások megjelenése és a hatékonyság [objektív válaszarány (ORR), medián progressziómentes (mPFS) és teljes túlélés mOS] közti összefüggés megállapítása. Az összefüggést a klinikai válasz és a mellékhatások között χ^2 teszttel értékeltük ki. A túléléseket Kaplan-Meier módszerrel és az összehasonlításukat log-rank teszttel végeztük. Multivariáns Cox regressziót is alkalmaztunk a mellékhatásoknak a túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálatára. A kockázati arányt (HR) és a 95%-os konfidencia intervallumokat (95%CI) mutattuk be. A multivariáns elemzésbe csak azokat a mellékhatásokat vontuk be, amelyek statisztikailag szignifikáns hatásúnak bizonyultak mind a mPFS, mind a mOS esetében. A májkárosodást (megemelkedett transzamináz és bilirubin szintek) kizártuk, mivel a májjáttétek előfordulása (ami rossz májfunkciót okozhat) szignifikánsan eltért a májtoxicitás jelenlétét és hiányát mutató betegek esetében (26% vs. 15%; $p=0,045$). A multivariáns Cox regresszió elemzés része volt a nem, kor ($\leq$ vs. >65 év), szövettan (világossejtes RCC vs. más összetevők), áttétes szervek száma (egy vs. több), áttét helye (csak tüdő vs. egyéb), prognosztikai kategória (jó vs. közepes), mellékhatások száma (0-2 vs. 3-6), nefrektómia (igen vs. nem) és a második vonalú kezelés (igen vs. nem, csak a OS esetében). A log-valószínűségi arányt alkalmaztuk a multivariáns regressziónál a mellékhatásokat tartalmazó vagy anélküli modell illeszkedésének tesztelésére. Ha a kétoldali p érték $<0,05$, akkor tartottuk statisztikailag szignifikánsnak. A következő egyenletet használtuk a túlélés szinergizmusának megállapítására: $\beta = D_n - \Sigma D_i$, ahol D_x = medián túlélés x számú mellékhatás esetén – medián túlélés mellékhatások nélkül, $n > 1$ és $\Sigma i = n$, [pl. $\beta = mPFS_5 - mPFS_0 - (mPFS_3 - mPFS_0 + mPFS_1 - mPFS_0 + mPFS_1 - mPFS_0)$]. Ha β szignifikánsan nagyobb, mint 0, akkor a mellékhatások hatása a túlélésre szinergisztikus. Az összes β értéket figyelembe véve lett a p érték (egyoldali null-hipotézis) egymintás t -teszttel kiszámolva. Minden statisztikai tesztet a NCSS szoftver segítségével végeztük.

Az újramezített sunitinib kezelés hatékonyságának vizsgálata

2006 január és 2016 március között 556 első vagy második vonalban sunitinib kezelésben részesült mRCC beteg adatát néztük át retrospektíven. Azokat a betegeket vontuk be, akiknél a sunitinib kezelésre adott válasz SD vagy jobb volt és később valamilyen oknál fogva, kivéve a progresszív betegséget, abbahagyták a kezelést. 38 eset felelt meg az elemzés kritériumainak. A végső elemzésre csak azokat a betegeket válogattuk be, akik tumorprogresszió miatt folytatták (újramezítették) a sunitinib kezelést, ami a terápiás szünet alatt (≥ 3 hónap) következett be. A betegek orvosi adatai közül kiértük a demográfiai adatokat, a tumor jellemzőket, az újramezés előtti kezeléseket, a progresszió időpontját és a beteg állapotát a követési idő végén. A betegeket az MSKCC rizikó kritériumok alapján csoportosítottuk. A tumorválaszt a RECIST 1.1 útmutatója alapján osztályoztuk. A tumorválaszt minden második ciklus után a CT kép, a mellékhatásokat pedig a NCI CTCAE (v. 3.0) alapján határoztuk meg. Az orálisan alkalmazott sunitinib dózisa napi 50 mg 6 hetes ciklusokban (4 hét kezelés és 2 hét szünet). A napi dózist súlyos mellékhatások esetén csökkentettük 37,5 vagy 25 mg-ra. Ezt a vizsgálatot az ETT és az intézet Etikai Bizottsága hagyta jóvá.

Az elsődleges célkitűzés a klinikai válasz és a progressziómentes túlélés (PFS) a kezdeti és az újramezített sunitinib kezelés esetében. A másodlagos célkitűzés a teljes túlélés (OS) volt. A mellékhatások a korábban közölt tanulmányunkban bemutatottak szerint kerültek nyilvántartásra. A PFS-t a sunitinib kezelés kezdetétől a betegség progressziójáig, bármilyen okból történő halálozásig vagy a követési idő végéig számoltuk. Az OS-t a kezdeti sunitinib kezelés kezdetétől a halálozásig vagy a követési idő végéig számoltuk. Többváltozós logisztikus regressziót használtunk a válasz prediktorainak azonosítására. Multivariáns Cox regressziós elemzést végeztünk a független változók megtalálására, amelyek szignifikánsan befolyásolhatják a túlélést. A változók közötti összefüggés

kizárására (multikollinearitás) korrelációs elemzést alkalmaztunk. Az NCSS statisztikai szoftvert használtuk minden statisztikai elemzéshez.

Az újraadott sunitinib kezelés hatékonyságának vizsgálata

A retrospektív tanulmány az OOI C Bel osztályán folyt 2010 március és 2018 április között. 21 eset felelt meg az elemzés kritériumainak. Az igazolt mRCC (bármilyen szövettan) betegek, akiket előzőleg első vagy másodvonalban sunitinibbel voltak kezelve progresszióig, majd másik TKI és/vagy mTOR gátlót kaptak és progresszió esetén újra kapták a sunitinibet. Mindkét sunitinib kezelés ill. a közbenső terápiák adatait figyelembe vettük. A legjobb választ, a PFS-t, a mellékhatásokat és OS-t is rögzítettük. A daganatok kiértékelését a RECIST 1.1 verziója alapján, a kezeléssel összefüggő mellékhatásokat pedig az NCI CTCEA 5.0 verziója alapján végeztük.

A PFS a kezelés kezdetétől a RECIST szerinti progresszióig lett kiszámolva. Az OS az első sunitinib kezeléstől a halálozásig vagy a követés végéig tartó időtartamot jelenti. A túlélési görbékhez a Kaplan-Meier metodikát alkalmaztuk. A túlélés független markereit, ha voltak ilyenek, többváltozós Cox regresszióval elemeztük. A $p < 0.05$ jelentette a statisztikai szignifikancia szintet. Minden statisztikai kiértékeléshez a NCSS programot használtuk.

EREDMÉNYEK

A kezelés hatékonysága és a mellékhatások közti összefüggés vizsgálata

A betegek medián kezelési hossza 50 hét volt (1-343 hét). Hetvenhat (27%) beteg esetében volt szükség a mellékhatások miatti dóziscsökkentésre. A relatív dózis intenzitás (RDI) 90-99% volt 13 (17%) betegnél, 80-89% volt 36 (47%) betegnél, 70-79% volt 14 (18%) betegnél, 60-69% volt 5 (7%) betegnél és 50-59% volt 8 (11%) betegnél. A követési idő végén, 65 beteg kezelése még folyamatban volt, másoknál a sunitinib kezelés le lett állítva a betegség progressziója (n=185, 68%), vagy elviselhetetlen mellékhatások miatt (n=24, 8%). A medián 32 hónapos követési idő alatt (95%CI 26-37), a mPFS 9 (95%CI 7-10) hónap és a mOS 19 (95%CI 15-23) hónap volt.

A kezelés hatékonysága és a mellékhatások közti összefüggést csak olyan mellékhatásoknál (bármilyen fokú) vizsgáltuk, amelyek gyakorisága >10% volt. Az elemzések kimutatták, hogy azok a betegek, akikben hipertónia, HFS, hipotiroidizmus, bőr toxicitás, hasmenés vagy leukopénia jelentkezett szignifikánsan nagyobb valószínűséggel válaszoltak a kezelésre és a túlélésük is hosszabb. A mucositis megléte vagy hiánya semleges hatással volt a túlélésre, míg az anémia és a májkárosodás fordított összefüggést mutatott a túléléssel.

Megfigyeltük 6 mellékhatás (hipertónia, hasmenés, HFS, hypothyroidizmus, bőr toxicitás és leukopénia) szinergisztikus hatását a túlélésre (mPFS és mOS): mPFS esetén $\beta=12,2$ (95%CI 7,3-17,1), $p<0,001$; és mOS esetén $\beta=24,5$ (15,6-33,4), $p<0,001$. A szinergizmus a csak on-target vagy csak off-target mellékhatásokat mutató alcsoportokban is jelen volt.

A legnagyobb túlélési különbséget akkor tapasztaltuk, ha az eredetileg kiválasztott 6 mellékhatást két csoportba osztottuk fel (dichotomizáltuk) (0-2 vs. 3-6 mellékhatás), ezért ezt a változót használtuk a multivariáns elemzéshez.

Meglepetésre, nem volt túlélésbeli különbség azoknál a betegeknél, akik csak on-target vagy csak off-target mellékhatásoktól szenvedtek. Azoknak a betegeknél volt a leghosszabb a túlélése, akik mind az on-target, mind az off-target mellékhatásokat mutatták.

A mellékhatások fokát szintén vizsgáltuk, de függetlenül a mellékhatások számától, a súlyosabb fok nem befolyásolta a túlélést.

A nem, kor, szövettan, prognosztikai index, áttétes szervek száma, nefrektómia, mellékhatások száma és a második vonalú kezelés (csak az OS esetében) hatását a túlélésre (PFS és OS) multivariáns elemzéssel vizsgáltuk. A RDI kizárásra került ebből az elemzésből, mert szignifikánsan összefüggött a mellékhatások számával. A prognosztikai index mellett a mellékhatások száma bizonyult a PFS és OS független prediktív markerének. A több mellékhatás (3-6 vs. 0-2) a legerősebb prediktív markere a hosszabb túlélésnek: mPFS esetén 24 (95% CI 16-24) vs. 5 (95% CI 4-5) hónap és mOS esetén 51 (95% CI 32-69) vs. 9 (95% CI 7-10) hónap ($p < 0,001$ mPFS és mOS esetében is). A $p < 0,001$ (mPFS és mOS esetében is) a log-valószínűségi arány teszténél, amikor a multivariáns Cox regressziós modell tartalmazta vagy sem a mellékhatások számát.

Az újramezített sunitinib kezelés hatékonyságának vizsgálata

A betegek jellemzői tipikusak voltak a mRCC populációra: férfi többség ($n=29$) és a medián kor 63,5 év (intervallum 38-92) a kezdeti sunitinib kezelés indításakor. Minden beteget korábban nefrektomizáltak.

A szövettani diagnózis világossejtes ($n=33$) vagy kevert (dominánsan világossejtes) RCC ($n=5$). 21 beteg MSKCC rizikója jó, míg 17 esetben közepes volt. Majdnem minden beteg aszinkron metasztatikus. A leggyakoribb áttét a tüdő ($n=30$), és a mediastinalis nyirokcsomó ($n=9$).

A sunitinib kezelés előtt nem kapott szisztémás kezelést huszonegy beteg, először citokin (interferon $\pm$ IL-2) terápiában részesült 15 páciens, egy betegnél

citokin+kemoterápia kezelés volt és egy másik betegnél sorafenibet alkalmaztak első vonalban. A sunitinib kezelés megszakításának leggyakoribb okai a mellékhatások (n=15) és a betegek döntése (n=14). A kezdeti sunitinib kezelés esetén az objektív válasz (OR) 63%, a medián PFS 21 (95% CI 18-27) hónap. A sunitinib kezelés megszakítása medián 7 hónapig (intervallum 3-41 hónap) tartott. A kezelési szünet alatt 5 betegnél metasztazektómiát végeztek és egy közülük még sugárkezelést is kapott, amit még másik 2 esetben is alkalmaztak. Teljesen új áttéti lokalizációt 11 betegnél lehetett kimutatni. Minden esetben a betegség progressziójakor a sunitinib kezelést újrakezdték. Az újrakezdet kezelés medián 11,5 (intervallum 1-48) hónapig tartott. A követési idő végén (2016. március 31.) még 5 beteg sunitinib kezelés alatt állt. Az újrakezdet sunitinib terápia legjobb válasza 1 CR (3%) és 14 PR (37%), míg 19 betegnél (50%) volt stabil betegség (SD) és 4 (11%) esetben a betegség progrediált.

A követési idő alatt 31 betegnél tumor progresszió jelentkezett és majdnem a 3/4-ük (23 beteg) meghalt. Az újrakezdet kezelés alatt 12 esetben új áttét lokalizáció jelent meg. A medián 76 hónapos követési idő alatt, az újrakezdet kezelés medián PFS-e 14 (95% CI 10-18) hónap és a medián OS, amit a kezdeti sunitinib kezelés indításától számoltunk 61 (56-80) hónap.

Nem volt statisztikai különbség a kezdeti és az újrakezdet kezelés mellékhatásai között. A mellékhatások halmozódása a legtöbb beteg esetében, akiknél 4 vagy több mellékhatás alakult ki, jelen volt (n=29), de csak 2 esetben volt 2 különböző 3-4 fokú toxicitás.

A kezdeti PFS esetében Kaplan Meier módszerrel és log rank teszttel a nem, kor, prognosztikai index, szövettan, metasztázis szinkronicitás, többszörös áttét, tüdőáttét, korábbi immunterápia, sunitinib dóziscsökkentés és a legjobb klinikai válasz került elemzésre.

Az idősebb kor (≥ 63 év), a szinkron metasztázis, a korábbi immunterápia hiánya és a PR eredményezett statisztikailag szignifikánsan rövidebb PFS-t. A

multivariáns elemzéshez csak azokat a paramétereket vettük figyelembe, amelyek szignifikáns hatással voltak a túlélés egyváltozós kiértékelésekor.

A multivariáns Cox regressziós elemzés alapján az idősebb kor, a szinkron metasztázis, a PR vs. SD (vagy CR) bizonyult a rövidebb PFS független faktorának. Kaplan Meier módszerrel és log rank teszttel az újrakezdett PFS-hez a nem, kor, szövettan, metasztázis szinkronicitás, többszörös áttét, tüdő áttét, korábbi immunterápia, új áttétes lokalizáció, a megszakítás alatti kezelés, a szünet hossza, a kezdeti sunitinib kezelés hossza, toxicitás a megszakításkor, az újrakezdett sunitinib dóziscsökkentés és az újrakezdett kezelésre adott legjobb válasz volt kiértékelve. Csak az objektív válasz befolyásolta az újrakezdett sunitinib esetében a PFS-t. A többváltozós logisztikus regresszió eredménye alapján egyik paraméter sem befolyásolta szignifikánsan a választ. Hasonlóan, az OS-t sem befolyásolta egyik paraméter sem a multivariáns Cox regresszió kiértékelésekor.

Az újraadott sunitinib kezelés hatékonyságának vizsgálata

A két sunitinib közt adott kezelések típusa szerint három alcsoportot lehet elkülöníteni (TKI (n=7); mTOR gátló (n=8); vagy mindkettő (n=6)). Igazoltuk, hogy a teljes túlélés (az első sunitinib kezdetétől számítva) az első sunitinib kezelés hosszától függ, függetlenül a két sunitinib között adott szisztémás kezelés típusától. A sunitinib kezelések között az mTOR gátlókat (n=14) hosszabb ideig adták, mint a TKI-t (n=13), (átlag 9,2 vs. 5,7 hónap/beteg), bár ez az összehasonlítás nem képezi tárgyát a tanulmánynak.

A legjobb válasz az első sunitinib kezelés alatt 38%-ban objektív válasz (OR) és 86%-os a klinikai haszon (CB). Az első sunitinib kezelésnél a medián PFS 22 (95% CI 17-26) hónap.

A mellékhatások miatti dóziscsökkentésre a betegek egy harmadánál volt szükség. A kezdeti sunitinib dózis 50 mg volt, kivéve egy beteget, aki 25 mg-ot

kapott, a dózist 37,5 mg-ra kellett csökkenteni 6 beteg esetében és továbbá 25 mg-ra 2 betegnél.

A többváltozós Cox elemzés kimutatta, hogy a dóziscsökkentés (kockázati arány (HR) = 0,17; 95% CI 0,04-0,78; $p=0,022$) és a korábbi citokin kezelés (HR=0,29; 0,09-0,95; $p=0,042$) független markerei a hosszabb PFS-nek az első sunitinib kezelés esetében.

A sunitinib újraadása minden esetben progresszió miatt történt. Az OR és CB az újraadott sunitinib esetében 19% és 76% volt. Az újraadott sunitinibnél a medián PFS 14 (6-20) hónap. Három beteg esetében volt szükség dóziscsökkentésre (25 mg) az újraadott sunitinib esetében.

Többváltozós Cox elemzéssel nem találtunk független markert az újraadott sunitinibnél.

Nem volt statisztikailag különbség a mellékhatásokat tekintve az első és újraadott sunitinib esetében.

A medián 146 hónapos követési idő alatt a medián OS (az első sunitinib kezdésétől) 67 (95% CI 46-74) hónap volt. A veseműtétől számolva a medián OS 111 (61-122) hónapnak bizonyult.

A többváltozós Cox regresszió kimutatta, hogy a fiatalabb kor (≤ 56 év) az első sunitinib kezdésénél (HR=0,24; 0,07-0,79; $p=0,019$) és a hosszabb (> 2 év) első sunitinib kezelési időtartam (HR=0,28; 0,09-0,93; $p=0,038$) független markerei a hosszabb OS-nek. A követési idő végén 3 beteg életben volt és egy közülük még sunitinib kezelésben részesült.

KÖVETKEZTETÉSEK

A kezelés hatékonysága és a mellékhatások közti összefüggés vizsgálata

Ez a tanulmány bizonyítékot szolgáltat a sunitinib kezelés hatásának szinergisztikus fokozódására a több mellékhatást mutató betegek esetében, függetlenül a mellékhatás on- vagy off-target típusától. Ezek a mellékhatások rutinszerűen kerülnek diagnosztizálásra és együttes megjelenésük segíti az orvost abban, hogy megjósolja, hogy melyik betegcsoportnak lesz a legelőnyösebb az első vonalú sunitinib kezelés. Ezért a többszörös mellékhatások jelenléte az első vonalú sunitinib kezelés erőteljes prediktív markerének tekinthető előrehaladott RCC esetében, azonban a prediktív biomarker kritériumainak teljesítése érdekében további bizonyítékok és prospektív validálás szükséges.

Az újramezített sunitinib kezelés hatékonyságának vizsgálata

Következtetésképpen, az eredményeink és az irodalomból kombinált esettanulmányok alapján a sunitinib kezelés megszakítható, amikor az klinikailag indokolt, de a szüneteltetést óvatosan kell megközelíteni idősebb betegek esetében, vagy akiknél szinkron metasztázis van a diagnózis idején, vagy a kezdeti kezelésre a legjobb válasz a részleges remisszió. Egy folyamatban lévő prospektív klinikai vizsgálat (STAR) valószínűleg a rutin gyakorlatban alkalmazandó jobb megközelítést fog adni új részletekkel.

Az újraadott sunitinib kezelés hatékonyságának vizsgálata

A sunitinib újraadható különböző célzott kezelések után és a hatékonysága nem függ a két sunitinib kezelés között alkalmazott kezelési típus(ok)tól. A sunitinib újraadásához nem szükséges további óvatosság az onkológus részéről, mert az első és az újraadott sunitinib kezelések esetében nem volt különbség a

mellékhatások tekintetében. A mRCC betegek teljes túlélését markánsan befolyásolta az első sunitinib kezelés hossza.

Végül, de nem utolsó sorban, teljesen egyetértünk Porta et al.¹ kijelentésével, hogy „bár sok hatóanyag elérhető jelenleg a második vonal után, azokban az országokban, ahol a kezelési lehetőségek még mindig korlátozottak, a sunitinib újraadása továbbra is egy ésszerű kezelési lehetőséget jelenthet” a mRCC betegek részére.

További vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy a nemrég elfogadott immunterápia hogyan fogja a szekvenciális kezelések alkalmazásával a mRCC betegek eredményeit és a sunitinib újraadását módosítani.

¹ Porta C. et al. J Clin Oncol 35(15 suppl):e16081, 2017

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Polgár Csaba főigazgató főorvos úrnak, hogy támogatta a kutatási munka befejezését és a doktori fokozatszerzésre való jelentkezésemet.

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Kásler Miklós professzor úrnak, hogy lehetővé tette a retrospektív tanulmányok kivitelezését és hogy összhangban végezhettem a betegellátási és kutatási munkámat.

Köszönetet mondok a Doktori Iskola vezetőjének, Dr. Bogár Lajos professzor úrnak, hogy csatlakozhattam a programjához.

Külön hálával tartozom Dr. Géczy Lajos főorvos úrnak, osztály- és témavezetőmnek, hogy mindenben segített, támogatott és bátorított a doktori felkészülésben.

Nagyon köszönöm Dr. Bodrogi István professzor úrnak, volt osztályvezetőmnek, hogy szakmai és emberi hozzáállása nagy segítséget biztosított az onkológiai pályafutásom elindításához.

Hálás köszönet Dr. Budai Barna kutató kollegámnak, aki ösztönzött és segítette kutatási munkámat.

Köszönettel tartozom minden társszerzőmnek, akik hozzájárultak a publikációk kivitelezéséhez.

Köszönettel gondolok az osztály minden dolgozójára, akik a szakszerű betegellátás folyamatosságának biztosításával elősegítették a feldolgozható adatok megszületését.

Köszönet az intézet minden dolgozójának, akik a betegeink ellátásáért rendkívül sokat tesznek.

Hálás vagyok szüleimnek áldozatos és példamutató életükért, szeretetükért.

Köszönöm a feleségemnek és gyermekeimnek, hogy szeretettel mindig mellettem álltak és támogattak.

A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

A disszertáció szempontjából releváns publikációk

Nagyiványi K, Budai B, Gyergyay F, Küronya Z, Bíró K, Géczi L: Sunitinib Rechallenge After Other Targeted Therapies in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients: A Single-Center, Retrospective Study. Clin Drug Invest 2019;39(6):577-583 **IF₂₀₁₈: 2,158**

Nagyiványi K, Budai B, Küronya Z, Gyergyay F, Bíró K, Bodrogi I, Géczi L: Outcome of Restarted Sunitinib Treatment in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: a Retrospective Trial and Combined Case Reports from Literature. Pathol Oncol Res 2019;25(1):241-247 **IF₂₀₁₈: 2,433**

Nagyiványi K, Budai B, Bíró K, Gyergyay F, Noszek L, Küronya Z, Németh H, Nagy P, Géczi L: Synergistic Survival: A New Phenomenon Connected to Adverse Events of First-Line Sunitinib Treatment in Advanced Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2016;14(4):314-322 **IF: 2,535**

Nagyiványi K, Géczi L: A vesesejtes daganatok célzott terápiás kezelése, a terápia okozta mellékhatások és ellátásuk. Orv Hetil 2017;158(38):1488-1502 **IF: 0,322**

Géczi L, **Nagyiványi K**: Standard terápia és új terápiás lehetőségek: a világos sejtes veserák kezelésének aktualitásai. Med Tribune 2014;12(4):16-17

Géczi L, **Nagyiványi K**, Maráz A: Immunterápia a vesedaganatok kezelésében. Magy Onkol. 2017 Jun 6;61(2):126-131

Géczi L, Ladányi A, Vajdics T, Küronya Z, Bíró K, Gyergyay F, Martin T, **Nagyiványi K**: Immunterápia az urológiai daganatok kezelésében. *Magy Onkol* 2016;60(1):41-45

Egyéb publikációk

Bíró K, Noszek L, Prekopp P, **Nagyiványi K**, Géczi L, Gaudi I, Bodrogi I: Ciszplatinnal kezelt heretumoros betegek késői halláskárosodásának vizsgálata disztorziós otoakusztikus emissziós (DOAE) készülékkel. *Magy Onkol* 2006;50(4):329-335

Bíró K, Noszek L, Prekopp P, **Nagyiványi K**, Géczi L, Gaudi I, Bodrogi I: Characteristics and risk factors of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients detected by distortion product otoacoustic emission. *Oncology* 2006;70(3):177-184
IF:2,252

Bíró K, Budai B, Szőnyi M, Küronya Z, Gyergyay F, **Nagyiványi K**, Géczi L: Abiraterone acetate + prednisolone treatment beyond prostate specific antigen and radiographic progression in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Urol Oncol* 2018;36(2):81.e1-81.e7
IF:2,863

Küronya Z, Sükösd F, Varga L, Bíró K, Gyergyay F, Géczi L, **Nagyiványi K**, Jorgo K, Szarvas T, Kovács Á, Laczó I, Varga Z, Pósfai B, Pepó J, Maráz A: ERG expression can predict the outcome of docetaxel combined with androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Urol Oncol* 2019;37(4):289.e1-289.e9
IF₂₀₁₈: 2,863

Noszek L, Budai B, Prekopp P, Széchenyi R, Szőnyi M, Talpai S, **Nagyiványi K**, Bíró K, Géczi L: Early ototoxic changes in patients with germ cell tumor after first cycle of cisplatin-based therapy. *Laryngoscope* 2017;127(8):E277-E282
IF:2,442

Küronya Z, Sinkovics I, Ágoston P, Bíró K, Bodrogi I, Böde I, Dank M, Gyergyay F, Vajdics T, Kolonics Z, **Nagyiványi K**, Rúzsza Á, Géczi L: A Retrospective Analysis of

the First 41 mCRPC Patients with Bone Pain Treated with Radium-223 at the National Institute of Oncology in Hungary. *Pathol Oncol Res* 2017;23(4):777-783 IF:1,935

Könyvfejezetek

Nagyiványi K, Géczi L: A prosztatarákos betegek követése, gondozása, rehabilitációja, szupportív és sürgősségi ellátása. In: Géczi L, Kásler M. (szerk.) *Prosztatarák - gyakorlati kézikönyv*, Zafir Press, 2013, pp. 255-272

Ágoston P, **Nagyiványi K**, Küronya Zs, Bíró K, Géczi L: Urológiai daganatok kezelése In: Polgár Cs. (szerk.) *Onkológia és Sugárterápia*, Semmelweis Kiadó, 2018, pp. 165-189

Géczi L, Buzogány I, Ágoston P, **Nagyiványi K**, Ivády-Szabó G, Szabó JF, Nyírády P: A vese, a veseüreghrendszer és az ureter daganatai. In: Kásler M. (szerk.) *Az onkológia alapjai egyetemi tankönyv* (2. kiadás), Medicina, 2018, pp. 603-648

Absztraktok

Nagyiványi K, Bíró K, Bodrogi I, Gyergyay F, Küronya Z, Németh H, Géczi L: Side-effect analysis of sunitinib (S) in patients treated with metastatic renal cell cancer (mRCC): Single center experience in the National Institute of Oncology, Hungary—Influence of dose reduction/modification and application schedule on the efficacy of S *J Clin Oncol* 2017;31(15 suppl):e15530

Nagyiványi K, Bíró K, Gyergyay F, Küronya Z, Németh H, Géczi L: Sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma patients. *Ann Oncol* 2012;23:abstract 849P

Gyergyay F, **Nagyiványi K**, Bíró K, Küronya Z, Németh H, Géczi L: Incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in metastatic renal cell cancer patients (mRCC) treated with zoledronic acid (ZA). *J Clin Oncol* 2015;33(15 suppl):e20649

Gyergyay F, **Nagyiványi K**, Bodrogi I: Decreased toxicity schedule of sunitinib in renal cell cancer: 2 weeks on/1 week off. J Clin Oncol 2009;27(15 suppl):e16113

Máthé Cs, **Nagyiványi K**, Orosz Zs, Vajda E, Bodrogi I: Teratoma embryonale mediastinii – esetbemutatás. Magy Onkol 2003;47(3):285

GyergyayF, Budai B, **Nagyivanyi K**, Bíró K, Géczi L: Sunitinib (2 weeks on/1 week off schedule) in metastatic renal cell cancer patients. Progression free and overall survival. Ann Oncol 2016;27(6 suppl):820P

Gyergyay F, Ráthonyi E, Bíró K, **Nagyiványi K**, Bodrogi I: Comparison of Interleukin-2, Interferon-alpha, 5-fluorouracyl combination and Interferon-alpha, vinblastin treatment in metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2005;23(16 suppl):4690

Géczi L, Bíró K, Rátonyi E, **Nagyiványi K**, Fuszek P, Papp J, Farkas L, Bodrogi I: Az endobiliaris drain behelyezésének jelentősége elzáródásos sárgasággal szövődött heredaganatos betegek kezelésében. Magy Onkol 2003;47(3):260

Gyergyay F, Budai B, Bíró K, Küronya Z, **Nagyiványi K**, Géczi L: Steroid switch: Reversal of resistance to abirateron acetate (AA) and prednisolone (P) combination in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients. Ann Oncol 2017;28(suppl 5):799P

Gyergyay F, Budai B, Bíró K, Küronya Z, **Nagyiványi K**, Vajdics T, Oreskovich A, Géczi L: The effect of corticosteroid (Cs) use during docetaxel (D) treatment on overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2017;35(15 suppl):e16522

Bíró K, Noszek L, Prekopp P, Vehovszky K, Németh E, **Nagyiványi K**, Géczi L, Gaudi I, Bodrogi I: Spontaneous otoacoustic emissions (SOAE) changes in testicular cancer

patients treated with cisplatin: A pilot study of whether the acute ototoxic effect of cisplatin treatment can be detected. J Clin Oncol 2007;25(18 suppl):15581

Bíró K, Budai B, Szőnyi M, Bodrogi I, Küronya Z, Gyergyay F, **Nagyiványi K**, Géczi L. Retrospective analysis of prognostic factors for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patient (mCRPC) treated with abiraterone. J Clin Oncol 2016;34(15 suppl):e16504

Előadások

Nagyiványi K, Géczi L, Gyergyay F, Horti J, Bíró K, Küronya Zs, Bodrogi I: Sunitinib (SUTENT) kezeléssel szerzett tapasztalataink. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) 2010. évi konferenciája, Székesfehérvár

Nagyiványi K: A világos sejtes veserák korszerű kezelése. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) 2011. évi konferenciája, Budapest

Nagyiványi K, Bíró K, Bodrogi I, Gyergyay F, Küronya Zs, Dr. Németh H, Géczi L: Sunitinib (SUTENT) kezeléssel szerzett tapasztalataink – OOI. Kemoterápia-C és Klinikai Farmakológiai Osztály. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) 2013. évi konferenciája, Budapest

Nagyiványi K, Bíró K, Bodrogi I, Gyergyay F, Küronya Zs, Németh H, Géczi L: Sunitinib (Sutent) kezeléssel szerzett tapasztalataink. Magyar Onkológusok Társasága XXX. Kongresszusa 2013, Pécs

Nagyiványi K, Budai B, Bíró K, Bodrogi I, Gyergyay F, Küronya Zs, Németh H, Nagy P, Géczi L: A mellékhatások prediktív biomarkereként való hasznosíthatósága első vonalbeli sunitinib kezelés esetén – retrospektív vizsgálat. Magyar Onkológusok

Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) 2015. évi konferenciája, Budapest

Nagyiványi K, Budai B, Bíró K, Bodrogi I, Gyergyay F, Küronya Zs, Géczi L: Leállított, majd újraindított (re-started) sunitinib kezeléssel szerzett tapasztalataink. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) 2016. évi konferenciája, Budapest

Nagyiványi K, Géczi L, Kásler M: „ONCOBESITY” – Az elhízás és a daganatos betegségek kapcsolata. A Magyar Elhízástudományi Társaság XXIV. éves Kongresszusa 2016, Eger

Nagyiványi K, Bíró K, Bodrogi I, Budai B, Gyergyay F, Küronya Zs, Géczi L: Újraindított (re-challenged) sunitinib kezeléssel szerzett tapasztalataink. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) 2017. évi konferenciája, Budapest

Nagyiványi K, Bíró K, Bodrogi I, Budai B, Gyergyay F, Küronya Zs, Géczi L: Újraindított (restarted és rechallenged) sunitinib kezeléssel szerzett tapasztalataink. Magyar Onkológusok Társasága XXXII. Kongresszusa 2017, Debrecen

Nagyiványi K, Bíró K, Budai B, Gyergyay F, Küronya Zs, Géczi L: Nivolumab kezeléssel szerzett tapasztalataink az előrehaladott/áttétes vesedaganatos betegeken. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) 2018. évi konferenciája, Budapest

Nagyiványi K: „Kérdőíves kutatás az urológusok körében”Eredmények az onkológus szemszögéből. 32. Fűvészkerti Urológus Napok/Urosfarsang 2019, Budapest

Nagyiványi K: Új ajánlások az mRCC másodvonalas terápiájában. Magyar Uroonkológiai Társaság X. kongresszusa 2019, Budapest