

Újdonságok az izominvazív hólyagdaganat immunterápiájában

Hornyák Teodóra dr., Fazekas Fruzsina Eszter dr.

Budapesti Péterfy Sándor Utcai Kórház - Rendelőintézet, Urológiai Osztály, Budapest



Levelező szerző: Dr. Hornyák Teodóra; Budapesti Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet, Urológiai Osztály; 1076 Budapest, Péterfy Sándor utca 8-20.
e-mail: horadora600@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

A lokalizált izominvazív hólyagdaganatok kezelése ciszplatin-alapú neoadjuváns kemoterápiára és radikális cystectomiára épül, azonban a recidívakockázat jelentős, ami az immunterápiás stratégiák gyors fejlődését eredményezte. Jelen összefoglaló célja az immunterápia jelenlegi helyének, bizonyítékainak és jövőbeli fejlesztési irányainak bemutatása, illetve az irányelvek és a főbb klinikai vizsgálatok eredményeinek (adjuváns, neoadjuváns és a teljes perioperatív időszakra vonatkozó megközelítések) narratív összefoglalása, különös tekintettel a standard ellátásba beépülő indikációkra és a folyamatban lévő III. fázisú vizsgálatokra.

KULCSSZAVAK

IZOMINVAZÍV HÓLYAGDAGANAT, IMMUNTERÁPIA, PERIOPERATÍV KEZELÉS, IMMUN-ELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓK

Developments in the Immunotherapy of Muscle-Invasive Bladder Cancer

SUMMARY

The treatment of localized muscle-invasive bladder cancer is based on cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy followed by radical cystectomy; however, the risk of recurrence remains substantial, which has driven the rapid development of immunotherapeutic strategies. The aim of this review is to present the current role of immunotherapy, the available evidence, and future directions for development through a narrative synthesis of guideline recommendations and the results of key clinical trials, including adjuvant, neoadjuvant, and whole perioperative treatment approaches, with particular emphasis on indications being incorporated into standard of care and on ongoing phase III studies.

KEYWORDS

MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER, IMMUNOTHERAPY, PERIOPERATIVE TREATMENT, IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

Bevezetés

Az immunterápia helye az izominvazív hólyagdaganatok kezelésében

A húgyhólyagdaganat világszerte a tizedik leggyakoribb daganattípus (1). Globálisan 614 298 új esetet és 220 596 halálozást regisztráltak 2022-ben (2). Az újonnan diagnosztizált esetek 25–30%-a izominvazív (1). A lokalizált izominvazív hólyagdaganat kezelésének alapja a radikális cystectomia mellett a ciszplatin-alapú neoadjuváns kemoterápia, amely abszolút 8%-os teljes túlélési előnnyel jár (3). Ennek ellenére a betegek mintegy 40–50%-ánál a kuratív szándékú kezelés után is relapszus következik be (4).

Az immunterápia alkalmazása csökkentheti a kiújulás kockázatát, javíthatja a túlélést, valamint kezelési lehetőséget biztosít olyan betegek számára is, akik ciszplatinra nem alkalmasak, vagy akiknél a standard kezelés után is magas a recidíva kockázata (3). A hólyagdaganatok kezelésében az immunterápia megjelenése időrendben jól követhető. Az egyik első klinikai alkalmazását a nem izominvazív hólyagdaganatok intravesicalis BCG- (Bacillus Calmette–Guérin) kezelésének bevezetése jelentette (5). Az immunellenőrzőpont-gátlók klinikai gyakorlatba történő bevezetése új korszakot nyitott az izominvazív hólyagdaganatok kezelésében (6). Alkalmazásuk a metasztatikus, urothelialis karcinóma kezelésében meghatározó elemmé vált, és az adjuváns, perioperatív ellátásban is egyre nagyobb szerepet kap (7).

Előrehaladott vagy metasztitikus urothelialis karcinóma kezelésében az atezolizumab 2016-ban kapott FDA-engedélyt, majd 2017-ben a nivolumab, a pembrolizumab, a durvalumab és az avelumab is megjelent a terápiás lehetőségek között. 2020-ban az avelumab elsővonalbeli fenntartó kezelésként vált standarddá a platinaalapú kemoterápia után nem progrediáló betegség esetén (8).

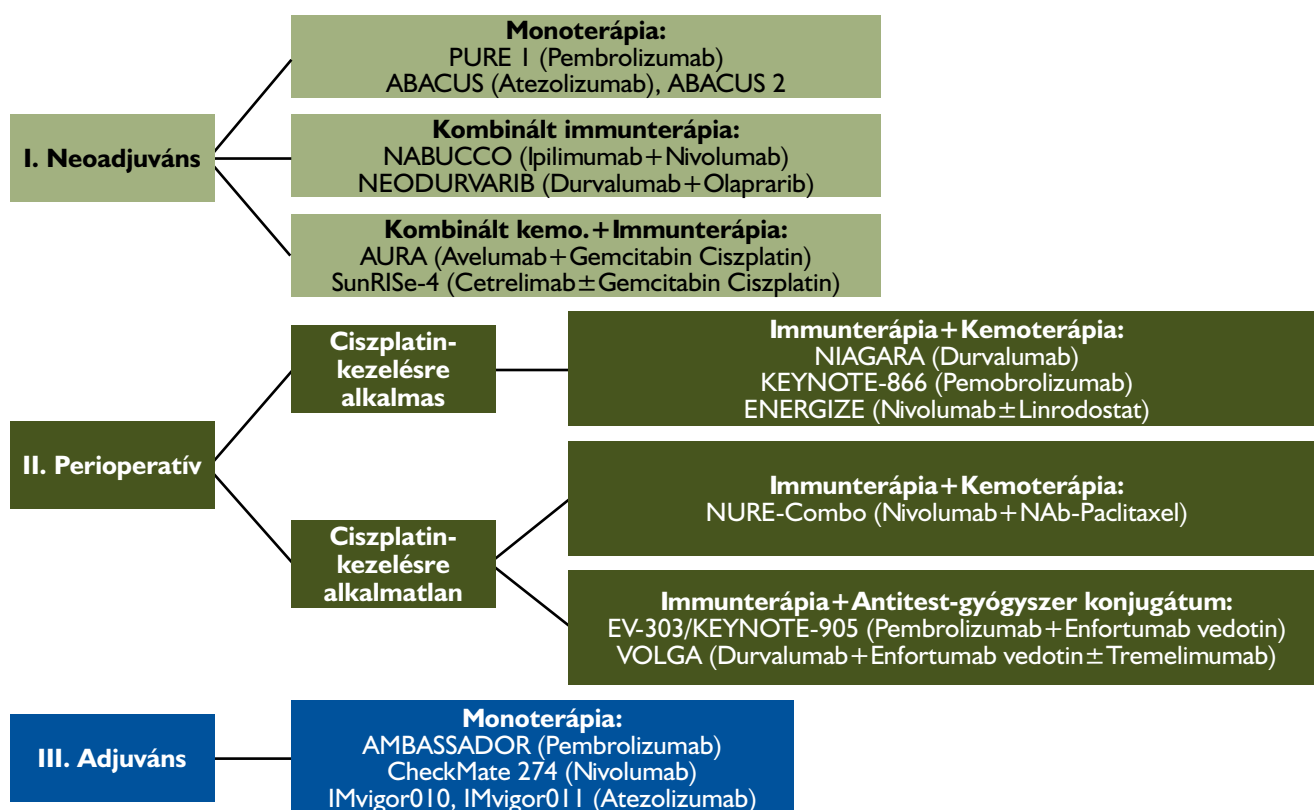
A hazai klinikai gyakorlatban jelenleg az avelumabbal végzett fenntartó kezelés érhető el finanszírozott formában, míg az adjuváns nivolumabra, valamint ciszplatinra alkalmas betegekben a nivolumab + gemcitabin + ciszplatin kombináció egyedi kérelmezéshez kötötten alkalmazható. Az enfortumab vedotin + pembrolizumab kombináció jelenleg csak nagyon korlátozottan hozzáférhető Magyarországon (7).

Lokálisan előrehaladott (T4b, N2-3) és metasztitikus (M1) urothelialis karcinómában az immunterápia számottevő klinikai előnyt eredményezett (9–11). A JAVELIN Bladder 100 vizsgálatban az avelumabbal végzett fenntartó kezelés javította a medián teljes és progressziómentes túlélést (9). Az EV-302/KEYNOTE-A39 vizsgálatban az enfortumab vedotin és pembrolizumab kombinációja is jelentős teljes túlélési előnnyel járt, és új elsővonalbeli kezelési lehetőséggé vált (10). A CheckMate 901 vizsgálatban a nivolumab + gemcitabin + ciszplatin kombináció nagyobb komplett remisziót,

valamint kedvezőbb teljes túlélést eredményezett a kontrollcsoporthoz képest (gemcitabin + ciszplatin). A progressziómentes túlélés tekintetében csak mérsékelt előny volt megfigyelhető (11). Az előrehaladott és metasztitikus esetben elért sikerek ösztönözték az immunterápia neoadjuváns és adjuváns (perioperatív) vizsgálatainak elindítását és a kuratív stratégiákba való integrációját lokalizált MIBC-ben (muscle-invasive bladder cancer; izominvazív hólyagdaganatos betegség) (8, 12). Az elmúlt években több olyan terápiás stratégiát vizsgáltak lokalizált MIBC-ben, amelyek az immunellenőrzőpont-gátlók integrálásával kívánják javítani a kezelési eredményeket (4).

A lokalizált izominvazív hólyagdaganatok immunterápiás újdonságai

A lokalizált izominvazív hólyagdaganatok immunkezelésének fejlesztéseit vizsgáló kutatások a terápia időzítése szerint neoadjuváns, adjuváns és a kettőt magába foglaló perioperatív vizsgálatokra csoportosíthatók. A kategóriák további alcsoportokra oszthatók az alkalmazott terápiás megközelítés (monoterápia vagy kombinációs kezelés), illetve a betegek ciszplatinra való alkalmassága alapján (12) (1. ábra).



1. ÁBRA: AZ IMMUNTERÁPIÁT TARTALMAZÓ PERIOPERATÍV KLINIKAI VIZSGÁLATOK ÖSSZEFOGLALÓ CSOPORTOSÍTÁSA A TERÁPIA IDŐZÍTÉSE ÉS EGYÉB KOMBINÁCIÓS MEGKÖZELÍTÉSEK ALAPJÁN LOKALIZÁLT IZOMINVAZÍV HÓLYAGDAGANATOS BETEGEK BEN. ZÁRÓJELBEN VANNAK JELÖLVE A VIZSGÁLATBAN ALKALMAZOTT IMMUNTERÁPIÁS SZEREK. KÉSZÜLT: GARCÍA-RAYO C, JUSTE-ÁLVAREZ S, GÓMEZ-CAÑIZO C, HERNÁNDEZ-ARROYO M, VELASCO G, CASTELLANO D, ET AL. THE DYNAMIC FIELD OF PERIOPERATIVE TREATMENT FOR LOCALIZED MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER: A REVIEW OF THE CURRENT RESEARCH LANDSCAPE. JCM 2025 AUG 10; 14(16): 5653. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/JCM14165653](https://doi.org/10.3390/JCM14165653) ALAPJÁN.

Perioperatív immunterápiás vizsgálatok; NIAGARA

A III. fázisú NIAGARA-vizsgálat során a szerzők arra keresték a választ, hogy a perioperatív PD-L1- (programmed death-ligand 1-) gátló durvalumab hozzáadása a standard terápiához (neoadjuváns gemcitabin–ciszpaltin + radikális cystectomia) javítja-e a kezelés eredményességét, különösen a patológiai komplett remisszió, az eseménymentes túlélés és a teljes túlélés tekintetében ciszpaltinra alkalmas, izominvazív hólyagdaganatos betegeknél (13).

A vizsgálatba 2018 és 2021 között összesen 1063 beteget vettek be 22 országból. A beválasztási kritériumok között szerepelt a T2–T4a, N0–N1, M0 stádiumú, hisztológiailag igazolt izominvazív hólyagdaganat, a ciszpaltinalapú kemoterápiára, radikális cystectomiára való alkalmasság és a megfelelő vesefunkció (13). A durvalumabterápiás karon a betegek (533 fő) négy ciklus neoadjuváns durvalumabot kaptak gemcitabin–ciszpaltinnal kombinálva, majd radikális cystectomia után további nyolc ciklus adjuváns durvalumabkezelésben részesültek. A kontrollkaron (530 fő) négy ciklus neoadjuváns gemcitabin–ciszpaltin kezelést alkalmaztak, amelyet radikális cystectomia követett (13). Az eredmények alapján a patológiai komplett remisszió a durvalumabkaron magasabb volt, mint a kontrollcsoportban (pCR 37,3% vs. 27,5%) (13).

Továbbá a 24 hónapos eseménymentes túlélés is magasabbnak bizonyult a durvalumabkaron (67,8% vs. 59,8%), ami 32%-os relatív kockázatsökkenést jelentett (HR 0,68; $p < 0,001$). A két év utáni teljes túlélés tekintetében is előny mutatkozott (82,2% vs. 75,2%; HR 0,75; $p = 0,01$) (13).

Fontos megfigyelés, hogy az immunterápia hozzáadása nem csökkentette a műtetre kerülő betegek arányát, tehát a kombináció nem veszélyeztette a kuratív sebészi kezelést. A grade 3–4 kezeléssel összefüggő mellékhatások aránya a két karon hasonló volt (40,6% vs. 40,9%). Az összes okból fellépő leggyakoribb mellékhatások a hányinger, az anémia és a székrekedés voltak. A kezeléssel összefüggő halálozás mindkét csoportban 3-3 főt (0,6%) érintett. A halál oka ezeknél a betegeknél keringés- vagy légzésleállás, illetve tüdőembólia volt.

Immunmediált mellékhatások (hypothyreosis, hyperthyreosis, renális események, colitis és pneumonitis) gyakrabban fordultak elő a durvalumabcsoportban, de ebből következő halálozás nem történt (13).

Az eredmények értelmezésekor fontos figyelembe venni, hogy a vizsgálat nagyrészt még az adjuváns nivolumab jóváhagyását, illetve széles körű klinikai elérhetőségét megelőzően zajlott. A kontrollkaron a betegek döntő többsége nem részesült adjuváns immunterápiában (mindössze 4 beteg kapott adjuváns nivolumabot), ami a jelenlegi klinikai gyakorlat szempontjából releváns különbség lehet (13).

Összességében a vizsgálat alapján a perioperatív durvalumab, neoadjuváns ciszpaltinalapú kemoterápiával és radikális cystectomiával kombinálva, szignifikánsan javította az eseménymentes túlélést és a teljes túlélést a neoadjuváns kemoterápia és cystectomia önmagában alkalmazott standardjához képest, és emiatt új kezelési lehetőségként jöhet szóba ciszpaltinra alkalmas MIBC-ben (13).

Folyamatban lévő perioperatív vizsgálatok

A KEYNOTE-866 és a KEYNOTE-905/EV-303 randomizált, III. fázisú, folyamatban lévő vizsgálatok, amelyek izominvazív hólyagdaganatos betegek perioperatív pembrolizumab alapú kezelési stratégiáit értékelik (14). A KEYNOTE-866 vizsgálat ciszpaltinra alkalmas betegeknél a perioperatív pembrolizumabbal kiegészített ciszpaltinalapú kemoterápia hatását hasonlítja össze a placebo mellett adott ciszpaltinalapú kemoterápiás kezeléssel (14). A KEYNOTE-905/EV-303 háromkarú vizsgálat ciszpaltinra alkalmatlan betegeknél a monoterápiában alkalmazott pembrolizumabot, illetve a pembrolizumab + enfortumab vedotin kombinációt hasonlítja össze a radikális cystectomiából és kismencedei nyirokcsomók dissectiójából álló standard műtéti ellátással (14). A vizsgálat primer eredményeit már publikálták, ugyanakkor a regisztrációs státusz szerint továbbra is folyamatban lévő tanulmányként szerepel, így további adatok még várhatók. A legújabban közölt adatok alapján a perioperatív enfortumab vedotin–pembrolizumab kombináció a kontrollkarrhoz képest szignifikánsan kedvezőbb két éves eseménymentes túlélést (74,7% vs. 39,4%), teljes túlélést (79,7% vs. 63,1%) és patológiai komplett remissziót (57,1% vs. 8,6%) eredményezett, ami arra utal, hogy ezek az eredmények tovább árnyalhatják, illetve átfomálhatják a perioperatív kezelési stratégiák jövőbeli szerepét (15).

Az ENERGIZE-vizsgálatban ciszpaltinra alkalmas, izominvazív húgyhólyagrakban szenvedő betegeknél a neoadjuváns kemoterápia hatását hasonlítja össze két perioperatív, nivolumab alapú stratégiával; neoadjuváns kemoterápia + nivolumab, illetve neoadjuváns kemoterápia + perioperatív nivolumab + linrodostat-mezilát kezeléssel. A vizsgálat célja annak értékelése, hogy ezek a kombinációk javítják-e a patológiai teljes válaszarányt és a hosszú távú klinikai kimeneteket a standard neoadjuváns kemoterápiához képest (16). A III. fázisú VOLGA-vizsgálat ciszpaltinra nem alkalmas izominvazív hólyagrakos betegeknél ellenőrzi a perioperatív durvalumab + tremelimumab + enfortumab vedotin, illetve a perioperatív durvalumab + enfortumab vedotin kombináció hatékonyságát (17).

Neoadjuváns immunterápiás vizsgálatok

Immun-monoterápiát alkalmazó vizsgálatok

Az immunterápiát monoterápiaként alkalmazó vizsgálatok közül kiemelendők a PURE-01- és az ABACUS-vizsgálatok (18–20). A PURE-01-tanulmányban neoadjuváns pembrolizumabkezelés mellett 55%-ban $\leq pT1$ stádiumcsökkenés, 37%-ban patológiai komplett remisszió (pT0) volt megfigyelhető. A szerzők kiemelik, hogy a variáns hisztológiájú daganatok sem zárandók ki automatikusan, és a beteg kiválasztás inkább biomarkeralapon (PD-L1, tumormutációs terhelés) javasolt (18). Az ABACUS-vizsgálatban két ciklus neoadjuváns atezolizumab 31%-os pCR-arányt és 79%-os egy éves relapszusmentes túlélést eredményezett. A biomarker-analízis szerint a T-sejtes immunaktivitás volt a legfontosabb prediktív tényező, míg a TMB- (tumor mutational burden; tumormutációs terhelés) és a DDR- (DNA damage repair; DNS-károsodás javítása) státusz kevésbé bizonyult megbízhatónak; a stromális/TGF- β - (transforming growth factor beta; béta

transzformáló növekedési faktor) által mediált mikrokörnyezet rezisztenciára utalhat. (19.) Az ABACUS–2 kiterjesztette a vizsgálatot nem urothelialis szövettani altípusokra is, ahol szintén klinikailag ígéretes eredményeket észleltek (20).

Kemoterápia–immunterápia kombinációját alkalmazó vizsgálatok

A kemoimmunterápiás vizsgálatok közül az AURA-vizsgálatban az avelumabot különböző neoadjuváns kemoterápiás kombinációkban értékelték. Ciszplatinra alkalmas betegekben mind a dd-MVAC (dose-dense; dózissűrített methotrexat, vinblastin, doxorubicin, cisplatin) és az avelumab (pCR 58%) kombinációja, mind a gemcitabin–cisplatin–avelumab (pCR 53%) kombinációja magas patológiai komplett remissziót mutatott; a hároméves túlélés a ddMVAC–avelumab kombinációját alkalmazó karon 87%, a gemcitabin–cisplatin–avelumab kombinációs karon 67% volt. Ciszplatinra nem alkalmas betegekben az előny mérsékeltebb maradt. A szerzők szerint a ciszplatinalapú kemoterápia immunterápiával kombinálva ígéretes irány, különösen a dózissűrített MVAC esetében (21). A SunRISe–4 vizsgálat új megközelítést alkalmazott ciszplatinra nem alkalmas betegekben. Az intravesicális gemcitabinleadásra képes eszköz (TAR–200, hólyagon belüli gyógyszeradagoló rendszer, INLEXZO™) alkalmazását kombinálták szisztémás cetrelimabbal. A kombináció 60%-ban eredményezett $\leq$ pT1N0 stádiumcsökkenést és 42%-os pCR-arányt, ami meghaladta a monoterápia eredményeit (pCR: 23%, $\leq$ pT1N0: 35%). Bár a mellékhatások gyakoribbak voltak a kombinációs karon, a súlyos események aránya alacsony maradt (22).

Adjuváns immunterápiás vizsgálatok

Az adjuváns vizsgálatok területén a III. fázisú AMBASSADOR-vizsgálatban a radikális műtétet követő adjuváns pembrolizumab szignifikánsan meghosszabbította a betegségmentes túlélést a kontrollkarhoz képest (radikális cystectomy). A vizsgálati kar esetében a medián betegségmentes túlélés 29,6 hónap, míg a kontrollcsoportban ez 14,2 hónap volt. A teljes túlélés jelenlegi adatai pedig még nem elegendők a végleges értékeléshez. Emellett a pembrolizumab mellett gyakoribbak voltak a $\geq$ 3-as fokú mellékhatások (23).

A CheckMate 274 egy III. fázisú vizsgálat volt, amelyben radikális műtétet átesett, magas kockázatú izominvazív urothelialis karcinómás betegek vagy adjuváns nivolumabot (240 mg, kéthetente, legfeljebb egy évig), vagy placebót kaptak; a korábbi neoadjuváns ciszplatinalapú kemoterápia megengedett volt. A

nivolumab szignifikánsan meghosszabbította a daganatmentes túlélést a teljes populációban. A medián daganatmentes túlélés nivolumab mellett 20,8 hónap, placebóval 10,8 hónap volt, és a kedvező hatás a PD-L1 $\geq$ 1% alcsoportban még kifejezettebben érvényesült. A $\geq$ 3. fokú, kezeléshez köthető mellékhatások ugyanakkor gyakoribbak voltak a nivolumabkaron (17,9% vs. 7,2%), és az aktív kezeléshez három haláleset társult (24).

A molekuláris biológia előtérbe kerülése és a jövő: a biomarker-alapú terápia

A biomarker-kutatás kulcsfontosságú az izominvazív hólyagrák kezelésében, mivel az immunterápiára adott válasz jelentős heterogenitást mutat, és jelenleg nem minden beteg profitál a kezeléssel. A prediktív biomarkerek segíthetnek a betegek kiválasztásában, a felesleges kezelés elkerülésében, valamint a rezisztencia biológiai mechanizmusainak megértésében és személyre szabott stratégia kialakításában (4, 12, 19, 25).

Az IMvigor011-vizsgálat újdonsága, hogy a ctDNS (keringő tumor-DNS) nem utólag vizsgált biomarker, hanem a kezelés megválasztásának része. A tanulmány azt vizsgálja, hogy radikális cystectomy után az adjuváns atezolizumab elsősorban azoknál a betegeknél jelent-e előnyt, akik ctDNS-pozitívak, vagyis náluk nagyobb a minimális reziduális betegség és a kiújulás kockázata. Ezzel szemben a ctDNS-negatív betegek esetében elkerülhető lehet a felesleges adjuváns kezelés és annak toxicitása (25). Noha a biomarker-alapú megközelítések, különösen a ctDNS-alapú stratégiák, ígéretesnek tűnnek, ezek rutinszerű klinikai alkalmazása izominvazív hólyagdaganatok perioperatív ellátásában jelenleg még nem tekinthető széles körben bevezetett gyakorlatnak.

Következtetések

A metasztatikus hólyagtumor esetében az immunterápia a kezelés alapvető elemévé vált. Lokalizált MIBC-ben viszont továbbra is a radikális műtét és a ciszplatinalapú neoadjuváns kemoterápia a gold standard. Az európai irányelvek szerint előrehaladott MIBC esetében, adjuváns kemoterápiában nem részesülő betegeknél adjuváns nivolumabkezelés alkalmazása javasolt. A friss, III. fázisú NIAGARA-vizsgálat eredményei alapján a standard kezelés mellett alkalmazott, teljes perioperatív időszakra kiterjesztett immunterápia szignifikáns túlélési előnyökkel járt, tolerálható mellékhatásprofil mellett. A neoadjuváns és kombinációs fejlesztések területén is vannak ígéretes eredmények, viszont széles körű bevezetésükhöz, még további vizsgálatok szükségesek. A jövő egyik döntő kérdése lehet egyidejűleg a biomarker-alapú betegkiválasztás.

Irodalom

- Kim KH, Lee HW, Ha HK, Seo HK. Perioperative systemic therapy in muscle invasive bladder cancer: Current standard method, biomarkers and emerging strategies. *Investig Clin Urol* 2023; 64(3): 202. <https://doi.org/10.4111/icu.20230006>
- Filho AM, Briganti A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European Urology* 2025 Dec; S030228382504864X. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.12.011>
- Vajdics T. Az izominvazív hólyagrák korszerű kezelése. *Klinikai Onkológia* 2025; 12(3): 279–286. [KO_2025_3-279_286.pdf](https://doi.org/10.2798/ko.2025.3-279_286.pdf)
- Ribal MJ, Rosenberg J, Ajami T, Vilaseca A, Xia L, Sternschuss M, et al. Advancing Perioperative Treatment Options for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Step Forward. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2025 Jun; 45(3): e472822. <https://doi.org/10.1200/EDBK-25-472822>

A további irodalom a kiadóban és a magyurologia.hu oldalon elérhető!