

ایمونوتراپی کمکی برای سرطان کلیه: یک استراتژی جدید با چالش‌های جدید

دکتر مجتبی سرکندی

و کنترل‌گردیده با دارونما، تأیید گردیده‌اند: سانیتینیب (sunitinib)، یک مهارکننده خوراکی تیروزین کیناز و پمبرولیزوماب (pembrolizumab)، یک آنتی‌بادی منوکلونال [Programmed death (PD-1)].

درمان کمکی (Adjuvant therapy) پس از جراحی برای کارسینوم سلول کلیوی موضعی از لحاظ تاریخی یک حوزه چالش برانگیز در تحقیقات با موفقیت محدود بوده است. در میان مهارکننده‌های گیرنده تیروزین کیناز (VEGFR-TKIs) فاکتور رشد چندگانه عروقی

کارسینوم سلول کلیوی (RCC) سومین سرطان شایع ادراری - تناسلی می‌باشد و در سال ۲۰۲۰، ۱۸۰ هزار نفر در اثر آن فوت شده‌اند.

جراحی همراه با هدف درمانی استاندارد، مراقبت از بیماران مبتلا به کارسینوم سلول کلیوی پیشرفته را تشکیل می‌دهد، با این حال، بیش از ۵۰ درصد از بیماران با ویژگی‌های پرخطر، عود بیماری را خواهند داشت. دو دارو توسط سازمان غذا و دارو (FDA) برای استفاده کمکی پس از نفرکتومی براساس منافع بقا در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده

معنی‌دار بالینی در بقای عاری از بیماری بود که با پمبرولیزوماب در فاز ۳ مشاهده شد. درمان کمکی از سانیتینیب در مراقبت‌های روتین به کار نمی‌رود، که عمدتاً به دلیل چالش‌های پیرامون اثرات سمی و عدم وجود یک مزیت ثابت شده در مورد بقای کلی است (۱). KEYNOTE-564 یک کارآزمایی برای بررسی پمبرولیزوماب که تأیید FDA براساس آن انجام گرفت، هدف اصلی خود را برای نشان دادن گسترش بقا بدون بیماری در اولین تجزیه و تحلیل موقت برآورده ساخت (۲). این آزمایش برای بررسی بقای کلی به‌عنوان یک نقطه پایان ثانویه کلیدی طراحی شده بود، اما داده‌ها در زمان گزارش‌های قبلی خام بودند.

کوییری (Choueiri) و همکاران به‌روزرسانی‌هایی را از سومین تحلیل موقت کارآزمایی KEYNOTE-564 (میانگین پیگیری، ۵۷/۲ ماه) ارائه کرده‌اند. آن‌ها یک مزیت کلی برای بقا، با ۳۸ درصد خطر مرگ کمتر در گروه پمبرولیزوماب نسبت به گروه دارونما پیدا کردند (نسبت خطر، ۰/۶۲؛ ۰/۹۵٪ فاصله اطمینان [CI]، ۰/۴۴ تا ۰/۸۷؛ $P=۰/۰۰۵$)، و گزارش دادند. تعداد بیشتری از بیماران در گروه پمبرولیزوماب نسبت به گروه دارونما در ۲۴، ۳۶ و ۴۸ ماهگی زنده بودند (تفاوت بین گروه‌ها به‌ترتیب ۲/۴، ۴/۴ و ۵/۲ درصد). برتری در تجزیه و تحلیل بقای بدون بیماری حفظ شده (نسبت خطر برای عود یا مرگ، ۰/۷۲؛ ۰/۹۵٪ CI، ۰/۵۹ به ۰/۸۷)، و با تمام

که در این زمینه آزمایش شده‌اند، تنها سانیتینیب اثربخشی را نشان داد و تنها در یکی از دو کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده سودمند بود. علاوه بر این، اگرچه فاز ۳ سانیتینیب به‌عنوان درمان کمکی در بیماران در معرض خطر بالای عود سرطان سلول کلیوی پس از کارآزمایی نفروکتومی (S-TRAC)، بهبود قابل توجهی در بقا بدون بیماری (نقطه پایانی اولیه) با سانیتینیب کمکی در مقایسه با دارونما نشان داد، در حالی که فاز ۳ بزرگتر کارآزمایی ادجوانت، سورافنیب (Sorafenib) یا Sunitinib برای کارسینوم نامطلوب کلیه (ASSURE) با دارونما این‌طور نبود، هیچ افزایشی در بقای کلی با یک ادجوانت VEGFR-TKI گزارش نشده است. تا سال ۲۰۲۱، سانیتینیب تنها درمانی بود که در ایالات متحده برای استفاده کمکی در بیماران بزرگسال در معرض خطر بالا برای سرطان سلول کلیوی عود پس از نفروکتومی تأیید شده بود و هیچ درمان دیگری که با سطوح بالای شواهد پشتیبانی گردد، در سراسر جهان مورد استفاده قرار نمی‌گرفت.

پمبرولیزوماب، یک آنتی‌بادی PD-1، در سال ۲۰۲۱ به‌عنوان درمان کمکی برای بیماران مبتلا به کارسینوم سلول کلیوی که در معرض خطر متوسط به بالا یا بالا برای عود پس از نفروکتومی با یا بدون برداشتن ضایعات متاستاتیک قرار داشتند، تأیید شد. این تأیید براساس بهبود قابل توجه و

نکرده بودند. شرکت کنندگان به‌طور تصادفی (۱:۱) از طریق تصادفی‌سازی بلوک‌های جایگشت مرکزی (اندازه بلوک چهار) برای دریافت پمبرولیزوماب ۲۰۰ میلی‌گرم یا دارونما به‌صورت داخل وریدی هر ۳ هفته تا ۱۷ دوره تقسیم شدند. تصادفی‌سازی با وضعیت بیماری متاستاتیک (M0 در مقابل M1) طبقه‌بندی گردید و گروه M0 براساس وضعیت عملکرد ECOG و منطقه جغرافیایی طبقه‌بندی شد. از تمام شرکت کنندگان و محققان درگیر در اجرای درمان مطالعه، گروه درمانی پوشیده شده بود. نقطه پایانی اولیه بقای بدون بیماری توسط ارزیابی محقق در جمعیت مقصد درمان صورت پذیرفت (همه شرکت کنندگان به‌طور تصادفی به یک درمان اختصاص داده شدند). ایمنی در جمعیت ایمنی، شامل همه شرکت کنندگانی که حداقل یک دوز پمبرولیزوماب یا دارونما دریافت کرده بودند، ارزیابی شد.

اثر پیش‌بینی‌شده KEYNOTE-564 به‌عنوان اولین کارآزمایی درمان کمکی که با توجه به بقای کلی پس از نفرکتومی سودمندی نشان داده است، نمی‌تواند بیش از حد بیان گردد. عدم موفقیت در آزمایشات فاز ۳ که سایر ایمونوتراپی‌های کمکی را بررسی کرده اند، ممکن است مربوط به تفاوت در مکانیسم عمل، طراحی آزمایش، خطر جمعیت و قرار گرفتن در معرض دوز باشد (۴). داده‌های بقا نابالغ در زمان تصویب اولیه FDA، یک استدلال کلیدی علیه استفاده گسترده از

رژیم‌های کارآزمایی که بیش از ۲ سال به پایان رسیده است، نه سیگنال‌های ایمنی جدید و نه آسیب‌های بلندمدت در کیفیت زندگی ظاهر نشده است (۳).

محققان در مورد درمان‌های بعدی در بیمارانی که سرطان آن‌ها در طول کارآزمایی عود کرده است، نیز گزارش می‌دهند. دریافت درمان بعدی ضد PD-1 یا لیگاند مرگ ضد برنامه‌ریزی شده ۱ (PD-L1) در کمتر از نیمی از ۲۱۰ بیمار در گروه دارونما با عود مستند گزارش شد. برخی دیگر ابتدا درمان‌های غیرپزشکی را دنبال کردند و ممکن است درمان ضد PD-1 یا ضد PD-L1 را دریافت کنند. نسبت بیماران بدون قرار گرفتن در معرض چنین درمانی که فوت کرده‌اند و همچنین میزان عدم وجود ایمونودرمانی آن‌ها به تفاوت در بقای کلی که در طول آزمایش مشاهده شده است، اشاره نشده است.

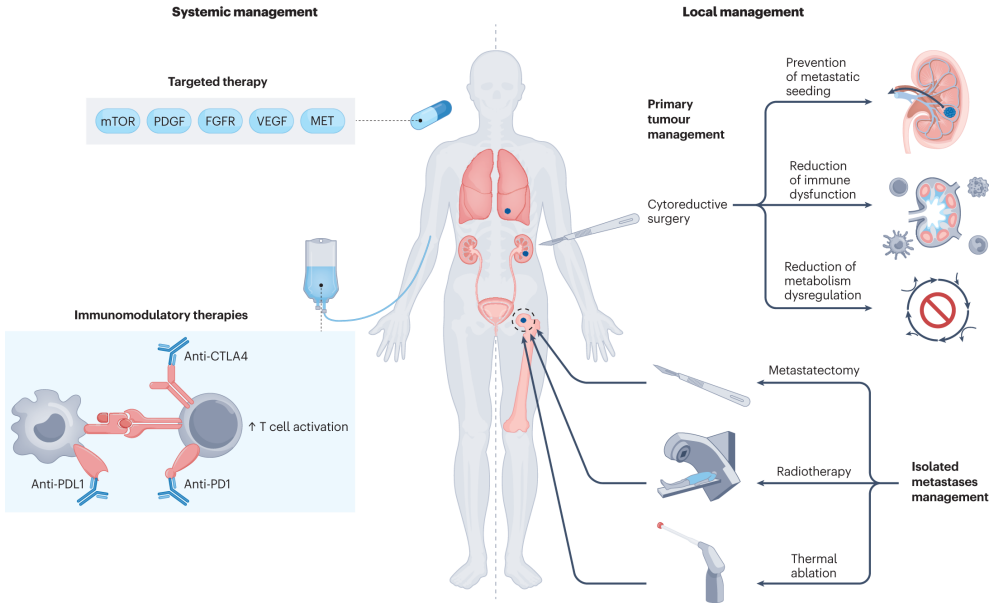
در فاز ۳ کارآزمایی KEYNOTE-564 چند مرکزی، تصادفی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما، بزرگسالان ۱۸ ساله یا بالاتر با سرطان سلول سلول کلیوی شفاف با افزایش خطر عود در ۲۱۳ بیمارستان و مرکز سرطان در آمریکای شمالی، آمریکای جنوبی، اروپا، آسیا و استرالیا ثبت نام کردند. شرکت کنندگان واجد شرایط، وضعیت عملکرد گروه انکولوژی، ۱۲ هفته یا کمتر قبل از تصادفی‌سازی، نفرکتومی شده بودند و درمان سیستمیک قبلی برای کارسینوم سلول کلیوی پیشرفته دریافت

پمبرولیزوماب کمکی برای برخی از ارایه دهندگان بود و انتشار این یافته‌های کارآزمایی مطمئناً منجر به افزایش قابل توجه استفاده بالینی از این پس خواهد شد. این تغییر در رویکرد درمان، زمینه را با چالش‌های مرتبط برای اجرای ایمن و مؤثر در عمل رایج و با پیامدهای عمده برای توسعه دارو در آینده، آزاد می‌گذارد.

شایان ذکر است که ۵۶/۶ درصد از بیماران گروه دارونما در ۴۸ ماهگی زنده و بدون عود بودند. اکثر بیماران گروه پمبرولیزوماب توانستند ۱۲ ماه کامل درمان را بدون اثرات سمی با درجه بالا کامل کنند. با این حال، معیارهای انتخاب کارآزمایی KEYNOTE-564 - اگر به صورت واقعی اجرا شوند - منجر به درمان بیش از حد قابل توجهی می‌شود که تقریباً از هر دو بیمار، یک نفر را در معرض خطرات نابه‌جای عوارض جانبی کوتاه‌مدت و بلندمدت ایمنی، از جمله عوارض نادر جدی پس از زمان تجویز درمان قرار می‌دهد. مسؤلیت گروه این است که به بیماران کمک کنند تا خطرات و مزایا را ارزیابی نمایند و در سمت ابزارهای طبقه بندی خطر بهتر بعد از عمل، تلاش کنند. مدل‌های پیش‌آگهی که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرند، روی مجموعه داده‌های گذشته‌نگر ساخته شده‌اند و به دلیل تنوع قابل توجه در عملکرد دارای نقص هستند. فرصتی برای تجزیه و

تحلیل گروه‌های بیماران از کارآزمایی‌های کمکی وجود دارد که حاشیه‌نویسی دقیق و آینده‌نگر را با ارزیابی‌های رادیوگرافی استاندارد شده کور برای ساخت مدل بهبودیافته ارایه می‌دهند (۵). نمونه‌های آرشیوی از بیمارانی که دارونما دریافت کرده‌اند، می‌توانند ادغام متغیرهای مولکولی بیماری‌های زمینه‌ای را امکان‌پذیر کنند (۶،۷). رادیومیک‌ها ممکن است بینش‌های مستقلی را در مورد پاتوفیزیولوژی تومور اضافه کنند (۸) و رویکردهای یادگیری ماشینی می‌توانند پارامترهای پیچیده را برای ارزیابی خطر جامع ترکیب کنند (۹). ارزیابی DNA تومور در گردش در این بیماری چالش برانگیز است، اما اشکال جدید فناوری هنوز ممکن است زمینه را برای ارزیابی حداقل بیماری باقی‌مانده پس از نقرکتومی باز کنند.

یک سوم از بیماران گروه پمبرولیزوماب در طول کارآزمایی عود بیماری داشتند. درمان ترکیبی استاندارد مراقبت در زمینه بیماری متاستاتیک را تشکیل می‌دهد، اما فایده تعیین توالی عوامل هدف‌گیرنده ایمنی ثابت نشده است (۱۰،۱۱). با این وجود، یک سوال مهم این است که آیا قرار گرفتن در معرض پمبرولیزوماب کمکی احتمال ابتلا به بیماری را کاهش می‌دهد یا خیر. نتایج بهینه با استفاده بعدی از دوتایی ایمونوتراپی هنگامی که بیماری عود کرده است. تلاش‌هایی برای شناسایی



شکل ۱- درک درمان کمکی پس از نفرکتومی در درمان کارسینوم سلول کلیوی پیشرفته

اختصاصی شامل بیمارانی که پس از دریافت پمپرولیزوماب کمکی عود می‌کنند، برای هدایت توالی در درمان خط اول متاستازها مورد نیاز است و باید بیوپسی‌ها را با کاوش نشانگرهای زیستی در زمان عود ترکیب کنند.

به خاطر این گزارش برجسته باید به محققان تبریک گفت، زیرا کار آنها برای بسیاری از تلاش‌های آینده نتیجه خواهد داشت. مهم‌تر از همه، یافته‌های این تحلیل راه‌های بیشتری را برای نتایج بهتر و بقای طولانی‌تر برای بیماران باز می‌کند.

بیمارانی که در معرض بالاترین خطر هستند و ایجاد استراتژی‌های کمکی جدید برای درمان بیماری میکرومتاستاتیک آنها به شکل تهاجمی‌تر مورد نیاز است. بررسی نشانگرهای زیستی در بیماران تحت درمان با پمپرولیزوماب با عود مستند در طول کارآزمایی KEYNOTE-564 از اهمیت اساسی برخوردار خواهد بود و ممکن است تفسیر کارآزمایی‌های در حال انجام آزمایش درمان ترکیبی کمکی (به‌عنوان مثال، شماره ClinicalTrials.gov، NCT05239728) را آرایه دهد. در نهایت، فضای جدیدی برای توسعه دارو به‌طور موثر پدید آمده و آزمایشات

1. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results. *Eur Urol* 2018;73: 62-68.
2. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 385:683-694.
3. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024; 390:1359-1371.
4. Fitzgerald KN, Motzer RJ, Lee CH. Adjuvant therapy options in renal cell carcinoma – targeting the metastatic cascade. *Nat Rev Urol* 2023; 20:179-193.
5. Correa AF, Jegede OA, Haas NB. Predicting disease recurrence, early progression, and overall survival following surgical resection for high-risk localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2021; 80:20-31.
6. Rappold PM, Vuong L, Leibold J. A targetable myeloid inflammatory state governs disease recurrence in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Discov* 2022; 12:2308-2329.
7. Motzer RJ, Martini JF, Mu XJ. Molecular characterization of renal cell carcinoma tumors from a phase III anti-angiogenic adjuvant therapy trial. *Nat Commun* 2022; 13:5959.
8. Kucukkaya AS, Zeevi T, Chai NX. Predicting tumor recurrence on baseline MR imaging in patients with early-stage hepatocellular carcinoma using deep machine learning. *Sci Rep* 2023; 13:7579.
9. Margue G, Ferrer L, Etchepare G. UroPredict: machine learning model on real-world data for prediction of kidney cancer recurrence (UroCCR-120). *NPJ Precis Oncol* 2024;8:45.
10. Voss MH. Up-front nivolumab with or without salvage ipilimumab across international metastatic database consortium risk groups in metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2022; 40:2867-2870.
11. Pal SK, Albiges L, Tomczak P. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402:185-195.