

晚期腎細胞癌治療即將邁入新的世代

台大腫瘤醫學部蔡育傑醫師/台大泌尿部蒲永孝教授

2018 年 12 月

請問晚期腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 治療的演進過程為何？

蔡醫師：在 1992 年之前沒有標準治療，處置上多以傳統藥物緩解病人的症狀；但因藥物選擇有限，常只能眼睜睜地看病人逐漸惡化。1992 年至 2005 年之間為細胞因子 (cytokine) 治療的年代，算是早期的免疫治療。2005 年之後以抑制血管內皮生長因子 (VEGF)、血管內皮生長因子受體 (VEGFR)、或 mTOR 的標靶藥物為主。Sunitinib 和 pazopanib 是抑制 VEGFR 的酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 的代表藥物，至今仍是全球及台灣的第一線標準用藥。然而標靶藥物儘管治療成效佳，但用藥的副作用較多也較嚴重，如肢端紅腫症 (palmar plantar erythrodysesthesia, PPE)、高血壓、與腹瀉等，且用藥一段時間後，容易產生抗藥性，且幾乎所有病人會再發而死亡。不過 2015 年以後，隨著免疫治療臨床試驗結果陸續發表，似乎再次改寫晚期腎細胞癌的治療準則。

請問免疫療法在晚期腎細胞癌的最新發展情形為何？

蒲醫師：目前美國 FDA 已核准 nivolumab + ipilimumab 作為腎細胞癌的第一線治療，但僅限用於中度及高度風險 (intermediate/poor-risk) 的透明細胞腎細胞癌 (clear cell RCC) 病人。而目前正在進行的 Phase III IMmotion151 試驗，則是針對透明細胞和/或類肉瘤 (sarcomatoid) 腎細胞癌以 atezolizumab + bevacizumab 進行治療。在 2018 年 ASCO GU 發表的第一次期中分析報告顯示，該組合不但在表現 PD-L1 的病人之無惡化存活率 (PFS) 優於 sunitinib (PFS 中位數分別為 11.2 與 7.7 個月; HR 0.74)，還觀察到 9% 病人到完全緩解 (CR)，更特別的是，同時於 MSKCC 或 IMDC 低度、中度、及高度風險三個病人次族群全都有看到 PFS 療效趨勢¹！至於另一項主要療效指標：整體存活率 (OS)，目前仍有待資料成熟，希望也能順利達成。

請問使用新型療法對晚期腎細胞癌之安全性為何？

蔡醫師：對於轉移性腎細胞癌第一線治療，美國 FDA 已核准新標靶藥物

© 2018 臺灣楓城泌尿學會 版權所有

第 4 頁 / 共 4 頁

臺灣楓城泌尿學會 關心您

更多資訊：<https://www.tmua.org.tw/>



cabozantinib 及免疫治療 ipilimumab + nivolumab，目前看起來在副作用與病人耐受度方面，和 sunitinib 各有千秋。其中 cabozantinib 在 Phase II CABOSUN 試驗中，Grade 3 或 Grade 4 不良事件發生率與 sunitinib 分別為 68%及 65%²。而雙重免疫合併治療的 ipilimumab + nivolumab 縱使副作用不是很常見，Grade 3 或 Grade 4 與治療相關之不良事件發生率仍有 46%，且有 35%因為出現免疫相關不良事件，須接受高劑量全身性類固醇治療³。至於使用 atezolizumab + bevacizumab 發生 Grade 3 或 Grade 4 與治療相關之不良事件的比率為 40%，須接受高劑量類固醇治療者只有 9%，病人因不良事件，而須中斷治療的比例更只有 5%⁴。此外 atezolizumab + bevacizumab 使用者，在生活品質的改善，較 sunitinib 使用者更為顯著⁵，意味 atezolizumab + bevacizumab 治療可在療效和安全性為病人帶來雙重優勢。

請您分析 atezolizumab + bevacizumab 在療效與安全性擁有優勢的可能原因。

蒲醫師：這項合併療法中的 bevacizumab 除了傳統上所熟知的抗血管新生作用，近來研究也顯示可能具有免疫調節效果，如促進樹突細胞成熟、使腫瘤血管正常化而減少會捕捉和拖累 T 細胞的血管壁分子、及減少腫瘤微環境中的 myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) 和調節 T 細胞 (regulatory T cells) 的數量⁶，因此能與新一代免疫檢查點抑制劑 atezolizumab 互補。

從作用機轉來看，atezolizumab + bevacizumab 的療效，不但能適用於所有風險族群的腎細胞癌病人，也有機會廣泛運用於其他癌別，如肺癌與肝癌⁷⁻⁸。而在安全性方面，合併兩種機轉的療法，或許比雙重免疫療法更有利於降低副作用，但仍需長期觀察結果加以佐證。

請問在晚期腎細胞癌有無能夠預測是否適用免疫治療的生物指標？

蔡醫師：PD-L1 在 nivolumab 用於第二線治療的臨床試驗中，不是很好的預測指標；而突變負擔 (tumor mutation burden, TMB) 在腎細胞癌本身也較低，所以過去都認為不太實用。不過由於從 ipilimumab + nivolumab 及 atezolizumab + bevacizumab 的大型試驗，都可看到 PD-L1 在一線治療似乎扮演一定的角色；而且腎細胞癌與全腫瘤 cohort 相比有最高的 insertion and deletion mutation (INDEL mutation) 比例 (0.12 · INDEL 數量/[INDEL 數量 + 單核苷酸位點變異數量]) 與絕對數量⁹，所以 PD-L1 未來或許還是有機會在臨床上加以應用。此外，近期發表的資料顯示，atezolizumab + bevacizumab 在 T-effector 基因表現高與血管新生基



因表現低的病人，PFS 的延長效果明顯較 sunitinib 好；而 T-effector 基因表現較高、血管新生基因表現較低、且 PD-L1 較高的類肉瘤腎細胞癌病人，使用 atezolizumab + bevacizumab 的療效也明顯優於 sunitinib¹⁰，因此這些基因表現與組織形態都是未來很好的研究方向。

請問免疫治療未來在腎細胞癌的治療可能扮演什麼樣的角色？

蒲醫師：從二線治療資料可以看出，單一免疫療法的療效反應率 (ORR) 只有 25% 左右¹¹。但近來的臨床試驗結果顯示，一線使用合併免疫療法已經有較佳的療效，如 IMmotion151 試驗中的 atezolizumab + bevacizumab 在 PD-L1 表現高的族群之 ORR 已超越 sunitinib (43% vs. 35%)，而且尚未達到療效持續時間 (sunitinib 則為 12.9 個月)¹。此外，atezolizumab + bevacizumab 與 sunitinib 因不良事件而中斷治療的比例分別為 5%與 8%⁴，顯示使用免疫治療可讓病人因副作用較少，而擁有較好的耐受度與生活品質。綜觀上述數據，合併免疫療法未來有機會取代 sunitinib 和 pazopanib 成為晚期腎細胞癌的第一線標準治療。而如果再往前針對手術後，病情嚴重且復發風險較高的病人族群，目前已有一項大型研究 (S-Trac) 證實，sunitinib 作為輔助性治療能減少復發風險¹²，而以免疫療法作為術後輔助性治療的試驗也正在進行當中，如 atezolizumab 的 IMmotion010 試驗¹³，未來結果值得期待。

參考文獻

1. Motzer RJ et al. J Clin Oncol 2018; 36(6_suppl):578.
2. Choueiri TK et al. Eur J Cancer 2018; 94:115-25.
3. Motzer RJ et al. N Engl J Med 2018; 378:1277-90.
4. Suarez C et al. Ann Oncol 2018; 29(suppl_8):mdy283.082. doi: 10.1093/annonc/mdy283.082
5. Escudier B et al. J Clin Oncol 2018; 36(15_suppl):4511. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4511
6. Hegde PS et al. Semin Cancer Biol 2018; 52:117-24.
7. Socinski MA et al. N Engl J Med 2018; 378:2288-301.
8. Lee K et al. Ann Oncol 2018; 29 (suppl_9):ix46-ix66. doi: 10.1093/annonc/mdy432
9. Turajlic S et al. Lancet Oncol 2017; 18:1009-21.
10. Rini BI et al. Ann Oncol 2018; 29(suppl_8):mdy424.037. doi: 10.1093/annonc/mdy424.037
11. Motzer RJ et al. N Engl J Med 2015; 373:1803-13.



12. Motzer RJ et al. Eur Urol 2018; 73:62-8.
13. Uzzo R et al. J Clin Oncol 2017; 35(15_suppl):TPS4598. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl

