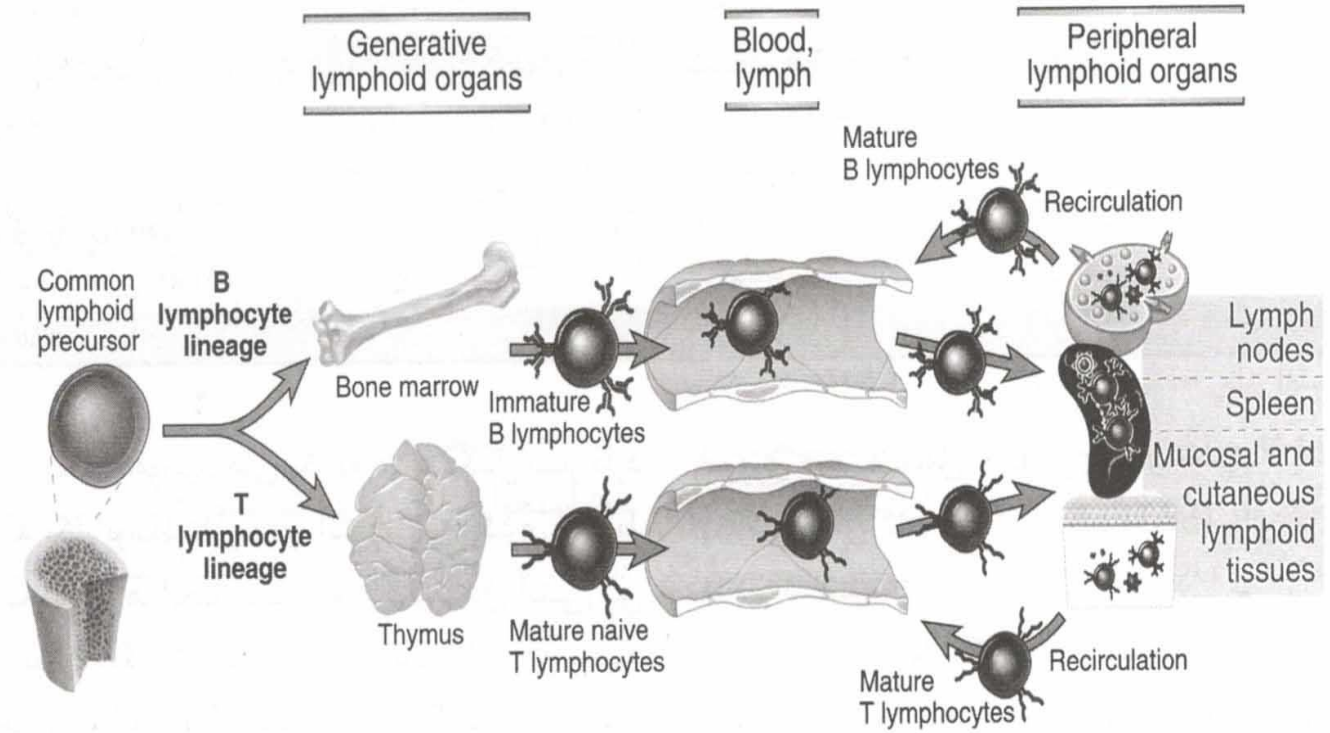
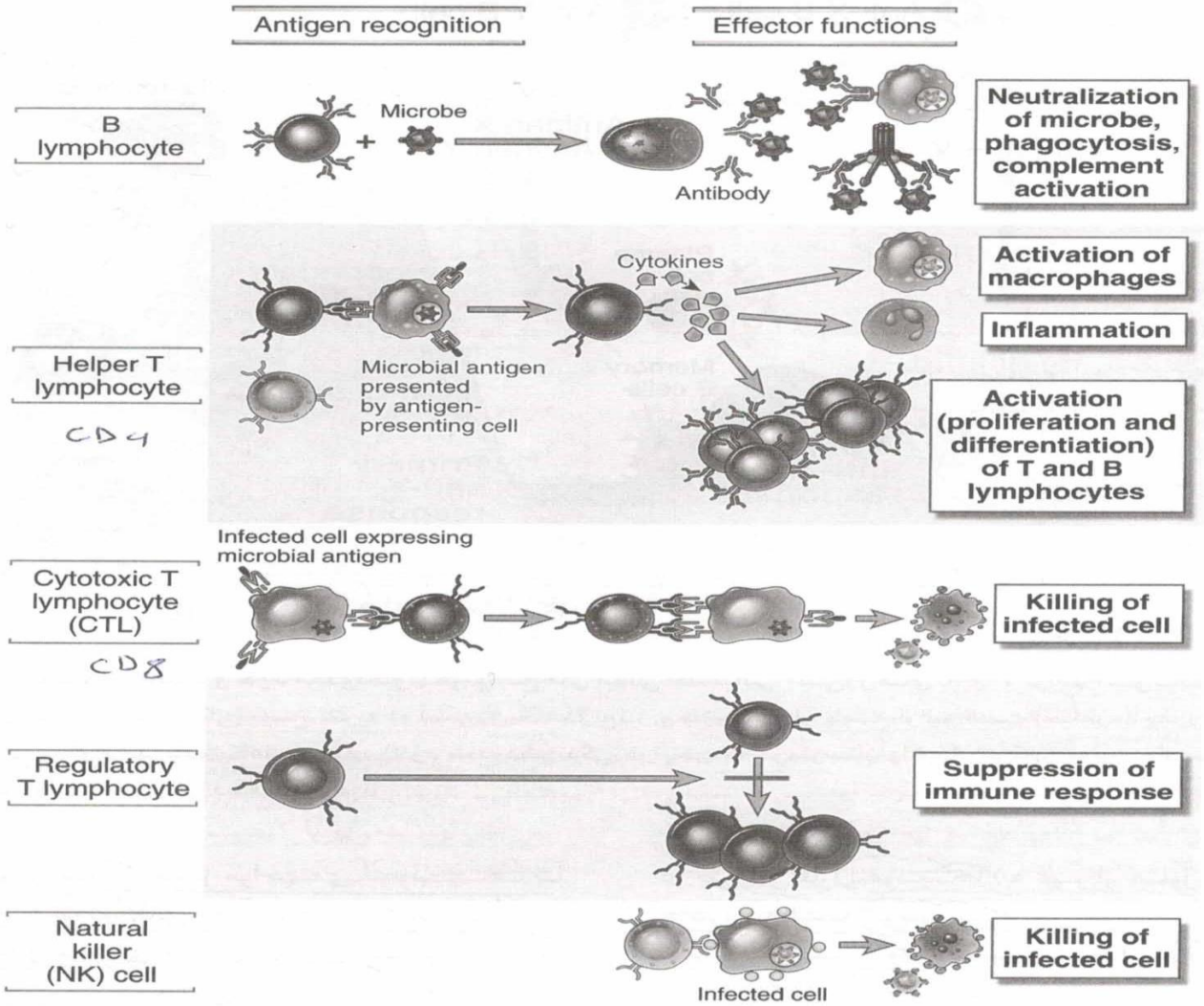
IMMUNOTHERAPY IN UROLOGIC ONCOLOGY

By; kamaleddin hassanzadeh



شکل ۲-۲. بلوغ لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌ها از سلول‌های بنیادی مغزاستخوان ایجاد شده و در اعضای لنفاوی زایا بالغ می‌شوند (به ترتیب مغزاستخوان و تیموس برای سلول‌های B و T) و سپس از طریق خون به اعضای لنفاوی ثانویه گردش می‌کنند (غدد لنفاوی، طحال، بافت‌های لنفاوی ناحیه‌ای مانند بافت‌های وابسته به مخاط).



شکل ۲-۱. رده‌های لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و به سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی تکامل می‌یابند. لنفوسیت‌های T کمکی، آنتی‌ژن‌ها را روی سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن شناسایی می‌کنند و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند که مکانیسم‌های مختلف ایمنی و التهابی را تحریک می‌کنند. لنفوسیت‌های T کشنده (Cytotoxic) آنتی‌ژن‌ها را روی سلول‌های عفونی شناسایی کرده و این سلول‌ها را می‌کشند. سلول‌های T تنظیم کننده پاسخ‌های ایمنی را مهار کرده و از آنها جلوگیری می‌کنند (برای مثال در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی). سلول‌های NK (کشنده طبیعی) با استفاده از پذیرنده‌هایی با محدودیت بیشتر نسبت به پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B یا T اهداف خود مثل سلول‌های عفونی را شناسایی کرده و می‌کشند.

جدول ۱-۲. رده‌های لنفوسیتی

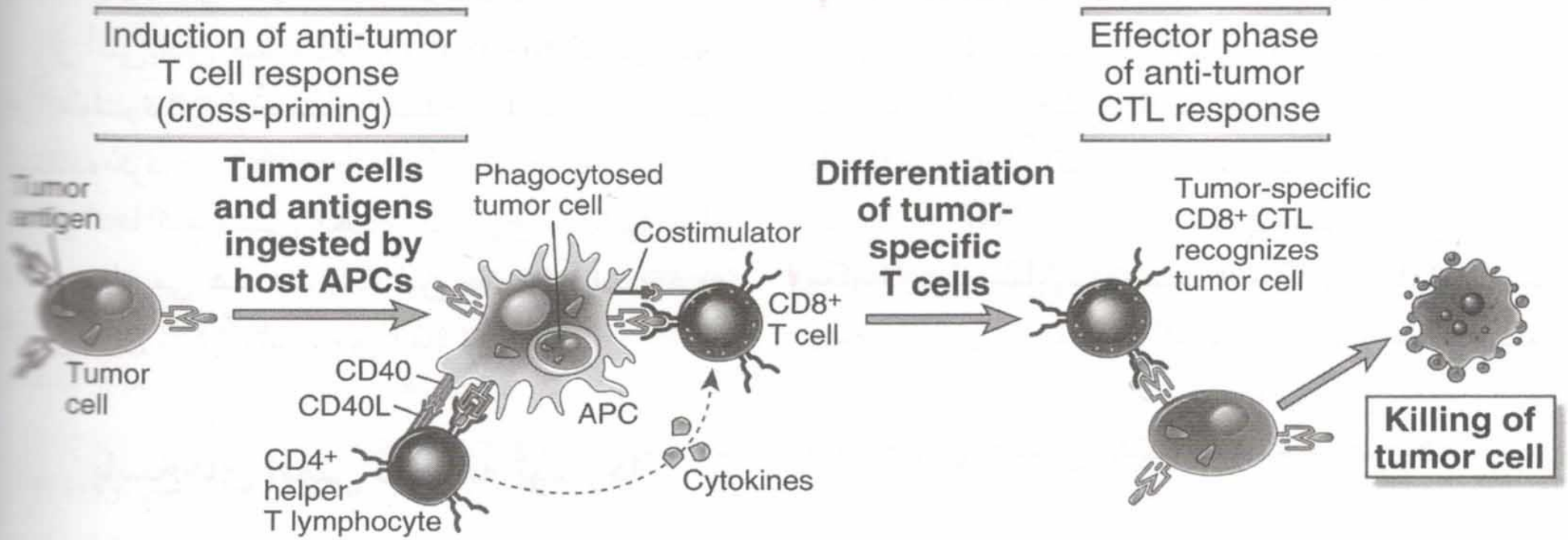
کلاس	عملکرد	پذیرنده آنتی‌ژنی و ویژگی	مارکرهای فنوتیپی انتخابی	درصد از کل لنفوسیت‌ها (در انسان)		
				خون	غده لنفاوی	طحال
لنفوسیت‌های $\alpha\beta$ T						
لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$	تمایز سلول B (ایمنی هومورال)، فعال‌کردن ماکروفاژ (ایمنی سلولی)، تحریک التهاب	هتروداپمرهای $\alpha\beta$ ویژگی‌های مختلف برای کمپلکس‌های پپتید ـ MHC کلاس II	$CD3^+$، $CD4^+$ و $CD8^-$	۵۰-۶۰*	۵۰-۶۰	۵۰-۶۰
لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک $CD8^+$	کشتن سلول‌های آلوده به ویروس‌ها یا باکتری‌های داخل سلولی، رد پیوند آلوگرافت	هتروداپمرهای $\alpha\beta$ ویژگی‌های مختلف برای کمپلکس‌های پپتید ـ MHC کلاس I	$CD3^+$ و $CD4^+$ و $CD8^-$	۲۰-۲۵	۱۵-۲۰	۱۰-۱۵
سلول‌های T تنظیم‌کننده	سرکوب عملکرد سایر سلول‌های T (تنظیم پاسخ‌های ایمنی، حفظ تحمل به خود)	هتروداپمرهای $\alpha\beta$ حل نشده	$CD3^+$ و $CD4^+$ و $CD25^+$ (شایع‌ترین، ولی فنوتیپ‌های دیگری هم وجود دارد).	نادر	۱۰	۱۰
لنفوسیت‌های $\gamma\delta$ T	عملکردهای کمکی و سایتوتوکسیک (ایمنی ذاتی)	هتروداپمرهای $\gamma\delta$ ویژگی محدود برای آنتی‌ژن‌های پپتیدی و غیرپپتیدی	$CD3^+$، $CD4^+$ و CD8 متغیر			
لنفوسیت‌های B	تولید آنتی‌بادی (ایمنی هومورال)	آنتی‌بادی سطحی ویژگی‌های متنوع برای تمام انواع مولکول‌ها	پذیرنده‌های Fc، MHC کلاس II، CD19 و CD21	۱۰-۱۵	۲۰-۲۵	۴۰-۴۵
سلول‌های کشنده طبیعی (NK Cells)	کشتن سلول‌های آلوده به ویروس یا سلول‌های آسیب دیده (ایمنی ذاتی)	پذیرنده‌های مختلف فعال‌کننده و مهارکننده ویژگی محدود برای مولکول‌های MHC یا شبیه MHC	CD16 (پذیرنده Fc برای IgG)	۱۰	نادر	۱۰
سلول‌های NKT	سرکوب یا فعال‌کردن پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی	هتروداپمرهای $\alpha\beta$ ویژگی محدود برای کمپلکس‌های گلیکولیپید – CD1	CD16 (پذیرنده Fc برای IgG)، CD3	۱۰	نادر	۱۰

* در بسیاری از موارد نسبت سلول‌های $CD4^+ CD8^-$ به سلول‌های $CD8^+ CD4^-$ در حدود ۲ به ۱ است.

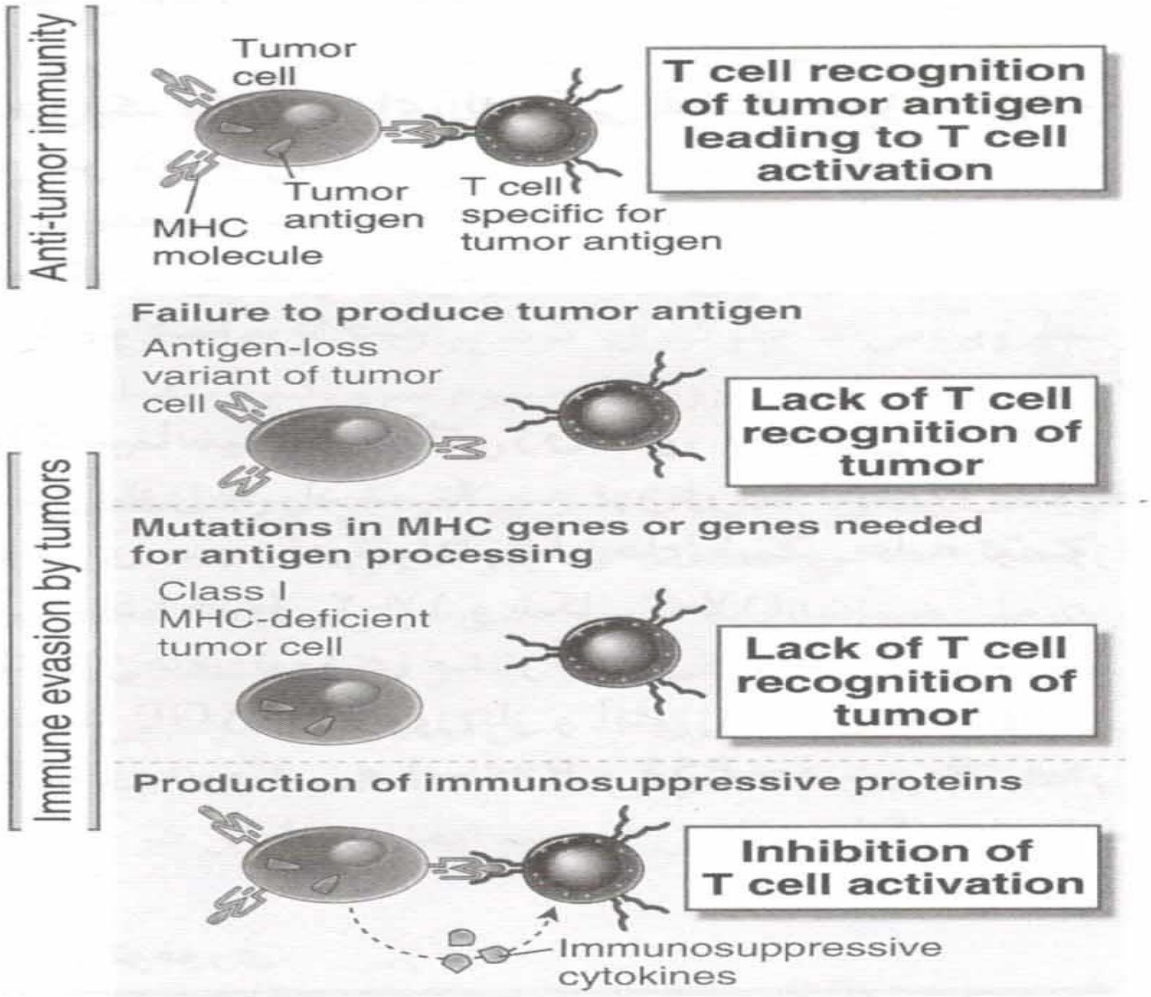
IgG (ایمنوگلوبین G)، MHC (کمپلکس سازگاری بافتی اصلی)

جدول ۱-۱۷. انتی‌ژن‌های توموری

نوع آنتی‌ژن	مثال‌هایی از آنتی‌ژن‌های تومور انسانی
محصولات انکوژن‌های جهش یافته، ژن‌های سرکوب‌کننده تومور	محصولات انکوژن‌ها: موتاسیون Ras (۱۰٪ کارسینوما انسانی)، محصول Bcr/Abl در p210 بازآرایی شده (CML)
محصولات جهش نیافته اما بیش از حد بیان‌شده انکوژن‌ها	HER2/Neu (کارسینومای سینه و سایر کارسینوم‌ها)
اشکال جهش یافتهٔ ژن‌های سلولی که در ایجاد تومور شرکت نمی‌کنند.	پروتئین‌های متنوع جهش یافته در ملانوماها که توسط CTL تشخیص داده می‌شوند.
محصولات ژن‌هایی که در اکثر بافت‌های طبیعی خاموش هستند.	آنتی‌ژن‌های سرطان / بیضه در ملانوما و بسیاری از کارسینوماها بیان می‌شوند، به طور طبیعی اساساً در بیضه و جفت بیان می‌شوند.
پروتئین‌های نرمال که در سلول‌های توموری بیش از حد بیان می‌شوند.	تیروزیناز، gp100، MART در ملانوما (به طور طبیعی در ملانوسیت‌ها بیان می‌شوند)
محصولات ویروس‌های انکوژنیک	پروتئین‌های پاپیلوماویروس E6 و E7 (کارسینوم سرویکس)، پروتئین EBNA1 در EBV (لنفوما و کارسینومای نازوفارنکس همراه با EBV)
آنتی‌ژن‌های انکوفتال	آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک روی بسیاری از تومورها، همچنین بیان شده در کبد و سایر بافت‌ها طی التهاب
	α – فیتوپروتئین
گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئین‌ها	GM_2 و GD_2 در ملانوما
آنتی‌ژن‌های تمایزی که به طور طبیعی در بافت مبدأ وجود دارند.	آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در کارسینوم پروستات، CD20 در لنفومای سلول B



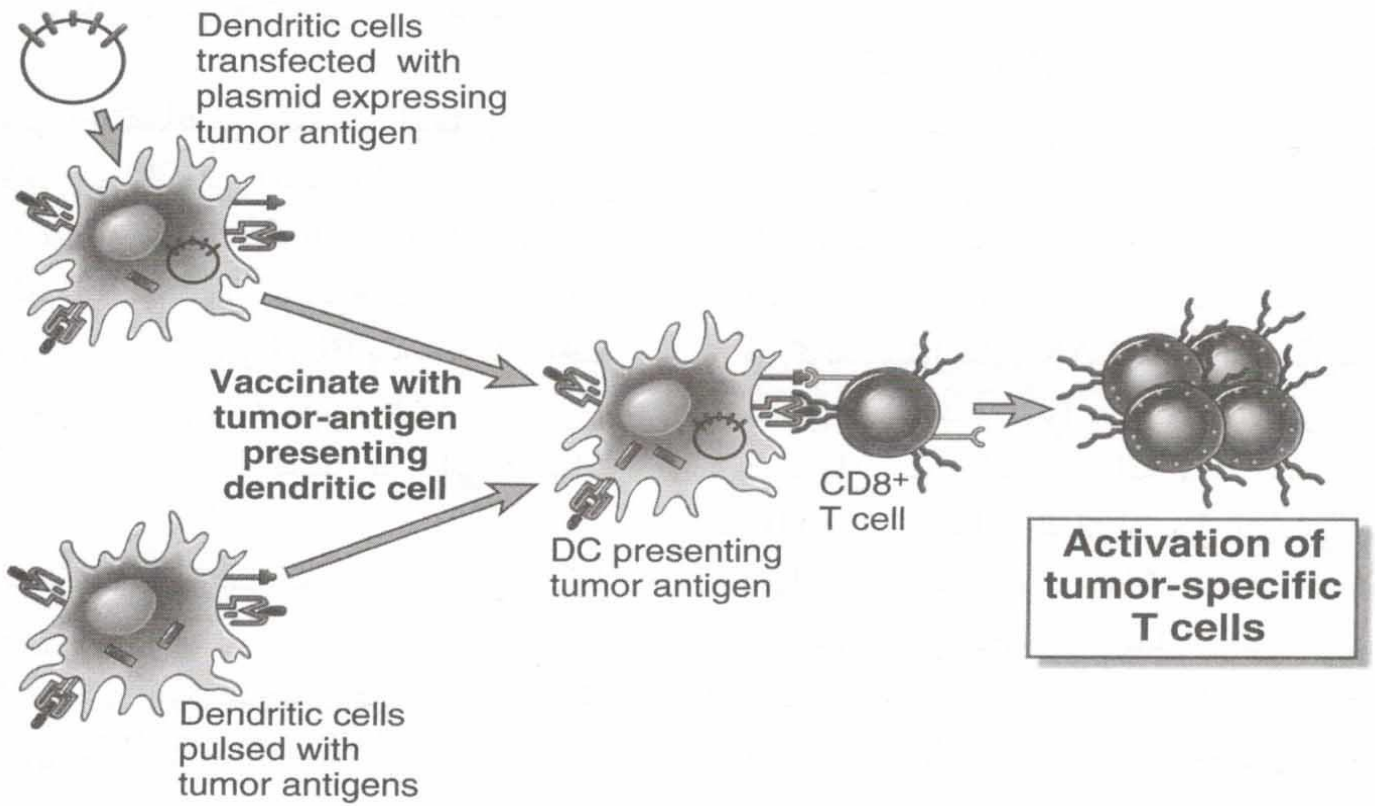
شکل ۱-۱۷. القای پاسخ‌های سلول T بر ضد تومور. پاسخ‌های سلول $T\ CD8^+$ علیه تومور ممکن است به‌وسیلهٔ عرضه متقاطع القا شود که در آن سلول‌های توموری یا آنتی‌ژن‌های توموری برداشته می‌شوند، بردازش پده و توسط سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) به سلول T عرضه می‌گردند. در برخی موارد، کمک محرک B7 بیان شده توسط APC، سیگنال ثانویه را برای تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ فراهم می‌کند. APCs همچنین ممکن است سلول‌های کمکی $CD4^+$ را تحریک کند که سیگنال ثانویه را برای رشد CTL فراهم می‌آورند. CTLهای تمایز یافته، سلول‌های توموری را حتی بدون نیاز به کمک محرک یا سلول T کمکی می‌کشند (نقش عرضه متقاطع و سلول‌های $T\ CD4^+$ کمکی در پاسخ‌های CTL در فصل ۶ و ۹ بحث می‌شود).



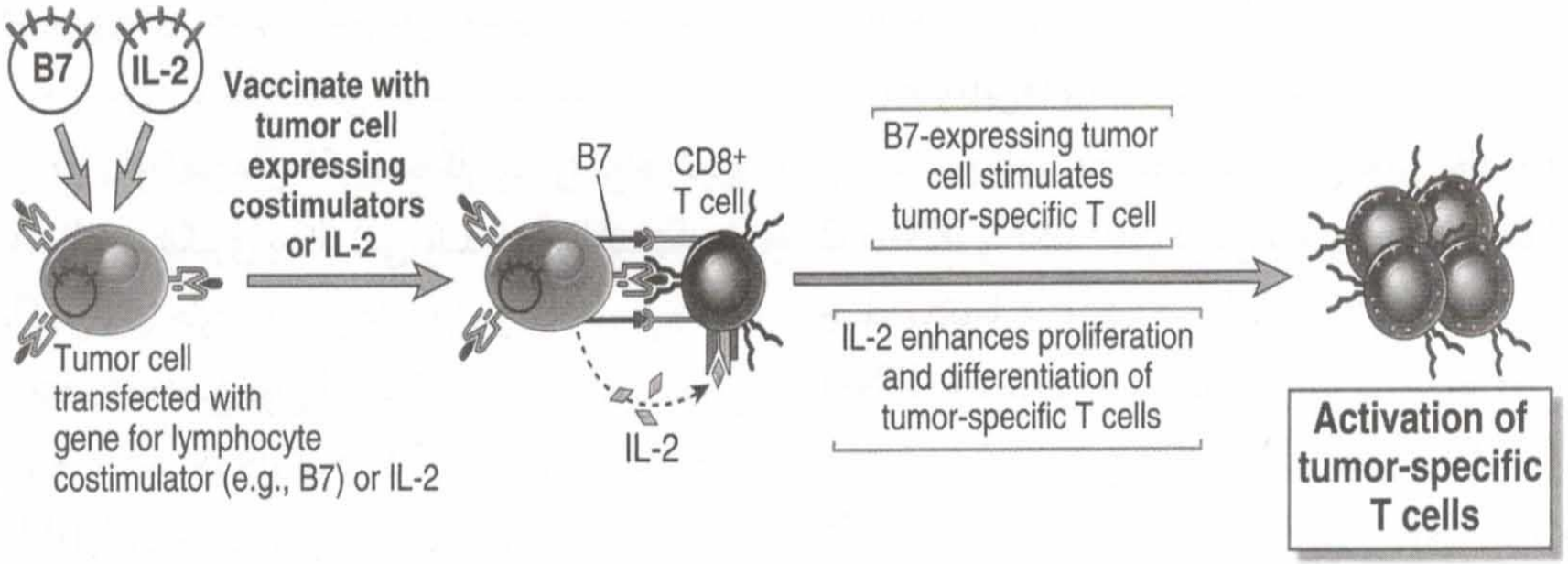
شکل ۲–۱۷. مکانیسم‌هایی که به وسیلهٔ آن تومورها از دفاع‌های ایمنی فرار می‌کنند. زمانی‌که سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های توموری را شناسایی می‌کنند و فعال می‌شوند، ایمنی ضد تومور شکل می‌گیرد سلول‌های توموری ممکن است با عدم بیان آنتی‌ژن‌ها یا مولکول‌های MHC یا با تولید سایتوکاین‌های سرکوب‌کننده ایمنی، از سیستم ایمنی فرار کنند.

جدول ۲-۱۷. واکسن‌های توموری

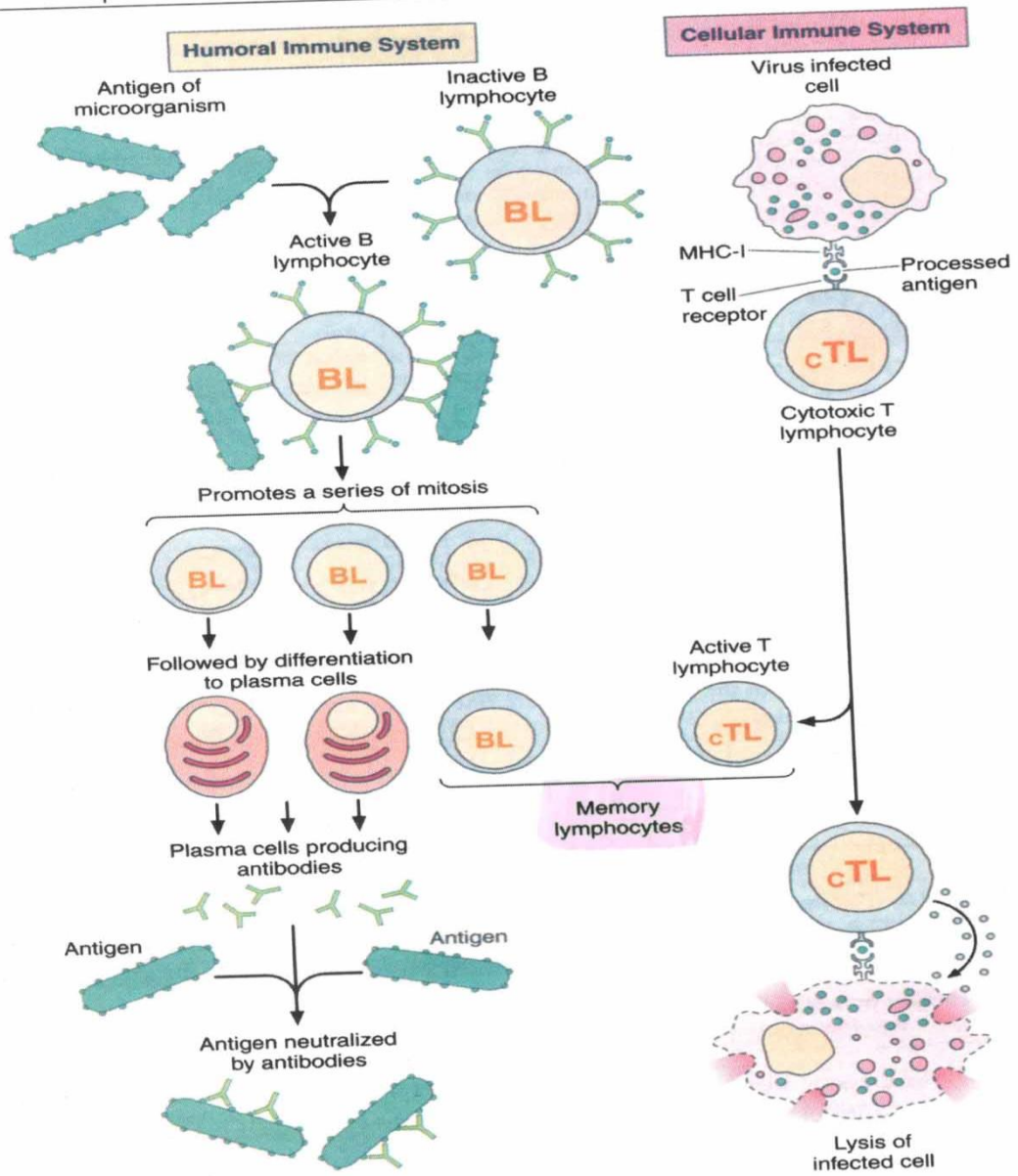
نوع واکسن	محتویات واکسن	مدل‌های حیوانی	کارآزمایی بالینی
واکسن توموری کشته شده	سلول‌های توموری کشته شده + ادجوانت‌ها	ملانوما، سرطان کولون، سایر سارکوماها	ملانوما، سرطان کولون
	سلول توموری تجزیه شده + ادجوانت		ملانوما
آنتی‌ژن‌های خالص شدهٔ تومور	آنتی‌ژن‌های ملانوما	ملانوما	ملانوما
	پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP)	گوناگون	ملانوما، سرطان کلیه، سارکوما
واکسن‌های برپایهٔ سلول دندریتیک	سلول‌های دندریتیک همراه با آنتی‌ژن‌های توموری	ملانوما، لنفوم سلول B، سارکوم	کارسینومای پروستات (تأیید شده)، ملانوما، لنفوم غیرهوچکینی، سایر کارسینوماها
	سلول‌های دندریتیک که ژن‌های کدکنندهٔ آنتی‌ژن توموری به آنها انتقال یافته است.	ملانوم، سرطان کولون	
واکسن‌های تقویت شده با سایتوکاین و مولکول‌های کمک محرک	سلول‌های توموری که سایتوکاین یا ژن B7 به آنها انتقال یافته است	سرطان کلیه، سارکوما، لوکمی سلول B، سرطان ریه	ملانوما، سارکوما، سایر ملانوما، سرطان کلیه، سایرین
	APCs که ژن‌های سایتوکاین همراه با آنتی‌ژن‌های توموری به آنها انتقال یافته است		
واکسن‌های DNA	ایمنی‌زایی با پلاسمید کدکنندهٔ آنتی‌ژن‌های توموری	ملانوما	ملانوما
وکتورهای ویروسی	آدنوویروس، واکسن کدکنندهٔ آنتی‌ژن توموری ± سایتوکاین‌ها	ملانوما، سارکوما	ملانوما، کارسینوم پروستات



شکل ۳-۱۷. واکسن‌های توموری. دو نوع واکسن توموری که کارایی خود را در کارآزمایی‌های بالینی و مدل‌های حیوانی نشان دادند در تصویر مشخص است. سلول‌های دندریتیک اتولوگ از سلول‌های خونی محیطی بیماران تهیه شده‌اند. سلول‌های دندریتیک یا همراه پروتئین نوترکیب بوده یا ساختار ژنی به آنها منتقل شده که پروتئین را بیان می‌کند. ساختار ژنی ممکن است مولکول‌های کمک محرک را نیز بیان کند (نشان داده نشده است).



شکل ۴-۱۷. تقویت ایمنی‌زایی سلول توموری به وسیله انتقال ژن‌های کمک‌محرک و سایتوکاین‌ها. سلول‌های توموری که به‌طور ناکافی سلول‌های T را پس از انتقال به حیوان تحریک می‌کنند، رد نخواهند شد و در نتیجه رشد کرده و تشکیل تومور می‌دهند. واکسیناسیون با سلول‌های توموری انتقال یافته با ژن‌های کدکنندهٔ کمک‌محرک‌ها یا سایتوکاین‌ها از قبیل IL-2 می‌تواند باعث افزایش فعالیت سلول T شود. این رویکرد شامل استفاده از سلول‌های توموری ترانسفکت شده به‌عنوان واکسن است، در مدل موشی کار شده است، اما در کارآزمایی‌های بالینی، موفقیت‌آمیز نبوده است.

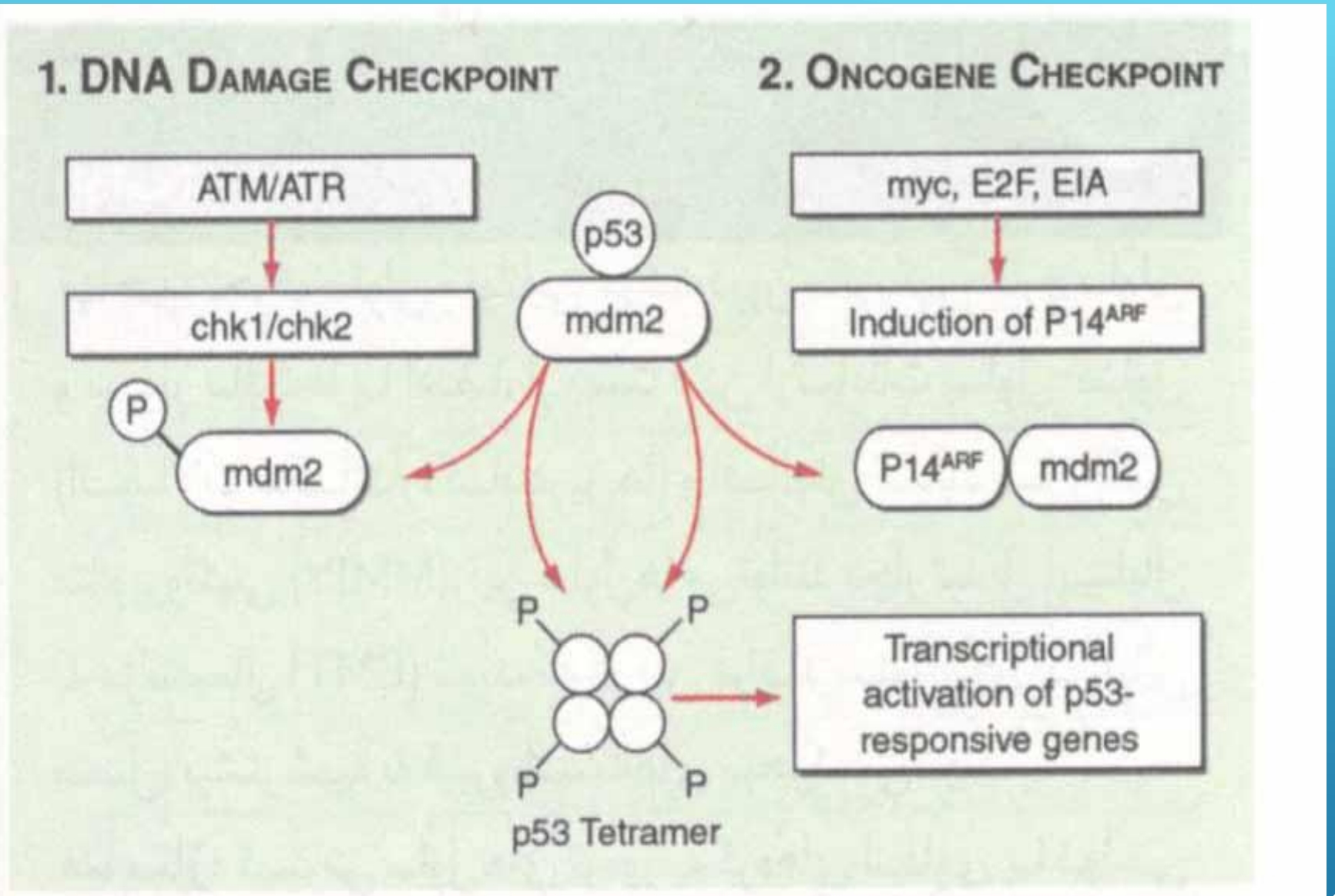


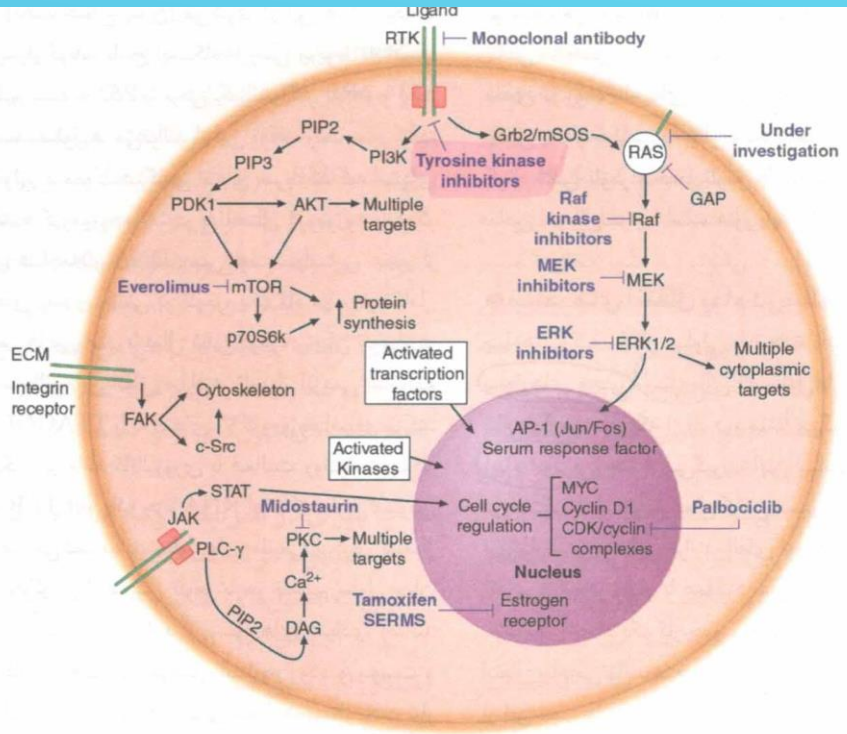
شکل ۱-۱۱ : طرحی شماتیک برای نشان دادن مراحل و مقایسه ایمنی هومورال و ایـمنی بـا واسطهٔ سلولی (4).

جدول ۴-۶۵ شاخص عملکرد Karnofsky	
وضعیت عملکرد	توانایی عملکرد بیمار
۱۰۰	طبیعی؛ بدون شکایت و شواهد بیماری
۹۰	توانایی انجام فعالیت‌های طبیعی، وجود علایم و نشانه‌های خفیف بیماری
۸۰	فعالیت طبیعی باکوشش؛ وجود بعضی علایم و نشانه‌های بیماری
۷۰	توانایی مراقبت از خود؛ ناتوان از انجام فعالیت‌های طبیعی یا دارا بودن شغل فعال
۶۰	نیازمند به کمک گهگاهی اما توانایی مراقبت از خود را در اکثر موارد دارد
۵۰	نیازمند کمک قابل توجه و مراقبت پزشکی مکرر
۴۰	ناتوان؛ نیازمند مراقبت و کمک خاص
۳۰	ناتوانی شدید؛ بستری شدن بیمار توصیه می‌شود اگر چه مرگ بیمار نزدیک نیست
۲۰	بسیار بیمار، بستری شدن بیمار ضروری است؛ استفاده از درمان‌های حمایتی فعال لازم می‌باشد
۱۰	در حال احتضار، مرگ به سرعت نزدیک می‌شود
صفر	مرده

Eastern cooperative oncology group

جدول ۵-۶۵ معیار عملکردی گروه همکاری انکولوژی شرق (ECOG)
ECOG درجه صفر: کاملاً فعال، قادر به انجام کلیه عملکردهای قبل از بیماری به صورت بدون محدودیت
ECOG درجه ۱: محدودیت در انجام کارهای سنگین، اما تحرک داشته و قادر به انجام کارهای سبک یا کارهای نشسته مانند کار منزل در حد سبک یا کار اداری می‌باشد.
ECOG درجه ۲: تحرک داشته و توانایی مراقبت‌های شخصی را دارد اما قادر به انجام فعالیت‌های کاری نمی‌باشد. در حدود بیش از ۵۰٪ از ساعت‌های بیداری را سرپا می‌باشد.
ECOG درجه ۳: فقط توانایی محدودی در اتمام مراقبت‌های شخصی دارد. بیش از ۵۰٪ از ساعت‌های بیداری را محدود به بستر یا صندلی می‌باشد.
ECOG درجه ۴: کاملاً ناتوان، هیچ کدام از کارهای شخصی را نمی‌تواند انجام دهد. به طور کامل محدود به بستر یا صندلی می‌باشد.
ECOG درجه ۵: مرده


1. DNA Damage Checkpoint
2. Oncogene Checkpoint
ATM/ATR
chk1/chk2
P
mdm2
p53
mdm2
myc, E2F, EIA
Induction of P14ARF
P14ARF
mdm2
P
P
P
P
p53 Tetramer
Transcriptional activation of p53-responsive genes



تصویر ۲-۶۸ درمان های هدفمند علیه مسیرهای انتقال پیام در سلول‌های سرطانی. سه مسیر انتقال اصلی پیام توسط گیرنده تیروزین کیناز (RTK) فعال می‌شود: ۱. پروتوانکوژن Ras توسط عامل تبادل نوکلئوتیدی گوانین Grb2 / mSOS فعال می‌شود که باعث ارتباط با Raf و فعال شدن کیناز پایین دست می‌شود. (MEK and ERK1/2) ۲. PI3K فعال، لیپید غشایی PIP2 را برای تولید PIP3 فسفوریله می‌کند که به عنوان یک ناحیه غربالی غشایی برای تعدادی از پروتئین‌های سلولی از جمله سرین / ترئونین کینازهای PDK1 و Akt عمل می‌کند. PDK1 اهداف سلولی متعددی دارد، از جمله Akt و mTOR. Akt پروتئین‌های هدف را فسفریله می‌کند که مقاومت در برابر آپوپتوز را تقویت می‌کند و پیشرفت چرخه‌ی سلول را افزایش می‌دهد، در حالی که mTOR و هدفش p70S6K، سنتز پروتئین را برای تقویت رشد سلول افزایش می‌دهند. ۳. فعال‌سازی PLC-γ منجر به تشکیل دی اسیل گلیسرول (DAG) و افزایش کلسیم داخل سلولی، با فعال‌سازی ایزوفرم‌های متعدد PKC و دیگر آنزیم‌های تنظیم شده توسط سیستم کلسیم / کال‌مدولین می‌شود. دیگر مسیرهای پیام‌رسانی مهم شامل non-RTKها است که توسط گیرنده‌های سیتوکین یا اینتگرین فعال می‌شوند. ژانوس کیناز (JAK) عوامل رونویسی STAT (مبدل پیام و فعال‌کننده رونویسی) را فسفریله می‌کند که به هسته انتقال می‌یابند و ژن‌های هدف را فعال می‌کنند. گیرنده‌های اینتگرین موجب تعاملات سلول با ماتریکس خارج سلولی (ECM)، از جمله فعال شدن FAK (چسبندگی کانونی کیناز) و c-Src می‌شوند که چندین و یا تکثیر سلولی تکامل می‌یابد. اهداف هسته‌ای این فرایندها شامل عوامل رونویسی (مثلاً Myc، AP-1 و عامل پاسخ سرمی) و تشکیلات چرخه سلولی (CDKها و سیکلین‌ها) هستند. مهارکننده‌های بسیاری از این مسیرها برای درمان سرطان‌های انسانی تولید شده‌اند. نمونه‌هایی از مهارکننده‌هایی که تأیید شده یا در حال حاضر در آزمایشات بالینی ارزیابی می‌شوند، با رنگ بنفش نشان داده شده‌اند.

جدول ۲-۶۸ تعدادی از داروهای درمان سرطان که هدف مولکولی دارند و توسط FDA تأیید شده‌اند

دارو	هدف مولکولی	بیماری	سازوکار فعالیت
All-*trans* retinoic acid	PML-RARα oncogene	لوسمی پرومیلوسیتیک حاد M3 AML؛ t(15;17)	مهار سرکوب رونویسی توسط PML-RARa
Imatinib	Bcr-Abl, c-Abl, c-Kit, PDGFR-α/β	لوسمی میلوئید مزمن؛ GIST	مهار اتصال ATP به محل اتصال تیروزین کیناز
Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib, Bosutinib	Bcr-Abl (primarily)	لوسمی میلوئید مزمن	مهار اتصال ATP به محل اتصال تیروزین کیناز
Sunitinib	c-Kit, VEGFR-2, PDGFR-β, Flt-3	GIST؛ RCC؛ PNET	مهار PDGFR و C-Kit فعال در GIST؛ مهار BEGFR در RCC و احتمالاً PNET
Sorafenib	RAF, VEGFR-2, PDGFR-α/β, Flt-3, c-Kit	RCC، کارسینوم سلول کبدی، سرطان تیروئید تمایز یافته، دسموئید	مسیرهای VEGFR را در RCC و HCC هدف قرار می‌دهد. فعالیت احتمالی در مقابل BRAF در سرطان تیروئید
Regorafenib	VEGFR1-3,TIE-2, FGFR1,KIT,RET, PDGFR	سرطان کولورکتال؛ GIST، HCC	مهارکننده‌ی رقابتی محل اتصال ATP دامنه‌ی تیروزین کیناز از کینازهای متعدد شامل VEGFR
Axitinib	VEGFR 1-3	RCC	مهارکننده‌ی رقابتی محل اتصال ATP دامنه‌ی تیروزین کیناز گیرنده‌های VEGF
Erlotinib	EGFR	NSCLC؛ سرطان پانکراس	مهارکننده‌ی رقابتی محل اتصال ATP در EGFR
Afitinib	EGFR (and other HER family)	NSCLC	مهارکننده غیرقابل برگشت محل اتصال ATP اعضای خانواده HER
Osimertinib	EGFR(T790M)	NSCLC	مهار جهش‌های EGFR شامل NSCLC با جهش T790M
Lapatinib	HER2/neu	سرطان پستان	مهارکننده‌ی رقابتی محل اتصال ATP در HER1
Crizotinib, Ceritinib, Alectinib	ALK, ROS1	NSCLC	مهارکننده‌ی تیروزین کیناز ROS1 و ALK
Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib	CDK4/6	پستان	مهارکننده‌ی CDK4/6
Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib	Proteasome	میلوم متعدد	مهار تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های سلولی متعدد
Vemurafenib, Dabrafenib	BRAF	ملانوم	مهارکننده‌ی دامنه‌ی سرین ترئونین کیناز جهش یافته‌ی BRAF V600E

دارو	هدف مولکولی	بیماری	سازوکار فعالیت
Trametinib, Cobimetinib	MEK	ملانوم	مهارکننده‌ی دامنه‌ی سرین – ترئونین کیناز mek
Cabozantinib	RET, MET, VEG	MTC,RCC	مهارکننده‌ی رقابتی محل اتصال ATP دامنه‌ی تیروزین کیناز از چند کیناز (شامل VEGFR2 و RET)
Vandetanib	RET, VEGFR, E	MTC	مهارکننده رقابتی محل اتصال ATP دامنه تیروزین کیناز از چند کیناز (شامل RET)
Temsiroliumus	mTOR	RCC	مهارکننده رقابتی mTOR سرین – ترئونین کیناز
Everolimus	mTOR	RCC1PNET	اتصال به پروتئین اتصالی ایمنوفیلین FK–۱۲ که کمپلکسی را تشکیل می‌دهد که mTOR کیناز را مهار می‌کند
Vorinostat, Romidepsin, Belinostat	HDAC	CTCL/PTL	مهارکننده HDAC، اصلاح اپی‌ژنتیک
Panobinostat	HDAC	mm	مهارکننده HDAC، اصلاح اپی‌ژنتیک
Ruxolitinib	JAK-1, 2	میلوفیبروز	مهارکننده رقابتی تیروزین کیناز
Vismodegib	Hedgehog pathway	سرطان سلول بازال (پوست)	مهار هموار شده در مسیر Hedgehog
Lenvatinib	Multi-Kinase inhibitor (VEGFR, FGFR, PGFR-a, others)	RCC، سرطان تیروئید	مهارکننده‌ی رقابتی محل اتصال ATP دامنه‌ی تیروزین کیناز از چند کیناز متعدد
Olaparib, rucaparib	PARP	سرطان پستان (olaparib) و تخمدان با جهش BRCA (هر دو)	مهار ترمیم DNA و PARP
Venetoclax	BCL-2	CLL (با تخلیه 17p)	مهار BCL-2 و بهبود آپوپتوز
Ibrutinib	Bruton Tyros ne K nase (BTK)	CLL، MCL، MZL، SLL، WM	مهارکننده‌ی BTK
Idealisib	PI3K-delta	CLL، SLL، FL	مهار P13k-delta، جلوگیری از تکثیر و القای آپوپتوز
آنتی‌بادی‌های منوکلونال به تنهایی			
Trastuzumab	HER2/neu (ERBB2)	سرطان پستان	اتصال به HER2 در سطح سلولی تومور و القای درونی‌سازی گیرنده
Pertuzumab	HER2/neu (ERBB2)	سرطان پستان	اتصال به HER2 در سطح سلولی تومور در محل مشخص از ترستوزوماب و جلوگیری از اتصال به سایر گیرنده‌ها
Cetuximab	EGFR	سرطان کولون، کارسینوم سلول سنگفرش سر و گردن	اتصال به دامنه‌ی خارج سلولی EGFR و انسداد اتصال EGF و TGF-a؛ القای درونی‌سازی گیرنده. تقویت اثر شیمی‌درمانی و رادیوتراپی

جدول ۲-۶۸ تعدادی از داروهای درمان سرطان که هدف مولکولی دارند و توسط FDA تأیید شده‌اند (ادامه)

دارو	هدف مولکولی	بیماری	سازوکار فعالیت
Panitumumab	EGFR	سرطان کولون	مشابه ستوکسیماب اما کاملاً انسانی به جای کایمریک
Necitumumab	EGFR	NSCLC سنگفرش	اتصال به EGFR
Rituximab	CD20	لنفوم سلول B و لوسمی که CD20 را بیان می‌کند	سازکارهای بالقوه‌ی متعدد، شامل القای مستقیم آپوپتوز سلول توموری و
Alemtuzumab	CD52	لوسمی لنفوسیتیک مزمن و تومورهای لنفوئیدی که CD52 را بیان می‌کنند	سازوکارهای ایمنی مکانیسم‌های ایمنی
Bevacizumab	VEGF	کولورکتال، سرطان ریه، RCC، گلیوبلاستوم	مهار آنژیوژنز از طریق اتصال با تمایل بالا به VEGF RCC، گلیوبلاستوم
Ziv-Aflibercept	VEGFA, VEGFB, PLGF	سرطان کولورکتال	مهار آنژیوژنز از طریق اتصال با تمایل بالا به VEGFA,B و PLGF
Ramucirumab	VEGFR	سرطان‌های معده، کولورکتال، ریه	مهار آنژیوژنز از طریق اتصال به VEGFR
Ipilumumab	CTLA-4	ملانوم	مهار واکنش پیش‌گیری کننده‌ی CTLA-4 با CD80/86 و مهار سلول T
Nivolumab Pembrolizumab	PD-1	ملانوم، سرطان سروگردن، NSCLC، بیماری هوچکین، سرطان اوروتلیال، RCC، HCC، سرطان معده، سرطان‌های با MSI بالا	مهار تعامل پیش‌گیری کننده‌ی PD-1 با PDL-1 و مهار سلول T
Atezolizumab, Durvalumab	PDL1	NSCLC، سرطان اوروتلیال	مهار تعامل پیش‌گیری کننده‌ی PDL1 با PD-1 و مهار سلول T
Denosumab	Rank ligand	پستان، پروستات	مهار لیگاند RANK، پیام اولیه برای حذف استخوان
Dinutuximab	Glycolipid GD2	نوروبلاستوم (اطفال)	حمله با واسطه‌ی ایمنی به سلول‌های بیان کننده GD2
Daratumumab	CD38	MM	اتصال به CD38 در سلول‌های MM منجربه آپوپتوز از طریق سمیت سلولی با واسطه‌ی کمپلمان یا آنتی‌بادی
Elotuzumab	SLAMF7	MM	فعال کردن سلول‌های NK برای کشتن سلول‌های MM
Olarutumab	PDGFRα	سارکوم‌های بافت نرم	مهار فعالیت PDGFRa

Table 7.1: The Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) risk model [398]*

Risk factors**	Cut-off point used
Karnofsky performance status	< 80%
Time from diagnosis to treatment	< 12 months
Haemoglobin	< Lower limit of laboratory reference range
Corrected serum calcium	> 10.0 mg/dL (2.4 mmol/L)
Absolute neutrophil count (neutrophilia)	> upper limit of normal
Platelets (thrombocytosis)	> upper limit of normal

**The MSKCC (Motzer) criteria are also widely used in this setting [204].*

***Favourable (low) risk, no risk factors; intermediate risk, one or two risk factors; poor (high) risk, three to six risk factors.*

Table 7.2: Cross trial comparison is not recommended and should occur with caution

Study	N	Experimental arm	Primary endpoint	Risk groups	PFS Median (95% CI) HR
KEYNOTE-426 **NCT02853331** [407]	861	Pembrolizumab 200 mg. IV Q3W plus axitinib 5 mg. PO BID vs. sunitinib 50 mg PO QD 4/2 weeks	PFS and OS in the ITT by BICR	**IMDC** FAV 31% IMD 56% POOR 13% **MSKCC** Not determined	(ITT) PEMBRO + AXI 15.1 (12.6-17.7) SUN 11.1 (8.7-12.5) HR: 0.69 (95% CI: 0.57, 0.84) p = < 0.0001
JAVELIN 101 **NCT02684006** [408]	886	Avelumab 10 mg/kg IV Q2W plus axitinib, 5 mg PO BID vs. sunitinib 50 mg PO QD 4/2 weeks	PFS in the PD-L1+ population and OS in the ITT by BICR	**IMDC** FAV 22% IMD 62% POOR 16% **MSKCC** FAV 23% IMD 66% POOR 12%	(PD-L1+) AVE + AXI 13.8 (11.1-NE) SUN 7.2 (5.7-9.7) HR: 0.61 (95% CI: 0.475, 0.790) p < .0001
Immotion 151 **NCT02420821** [409]	915	Atezolizumab 1200 mg fixed dose IV plus bevacizumab 15 mg/kg IV on days 1 and 22 of each 42-day cycle vs. sunitinib 50 mg. PO QD 4/2 weeks	PFS in the PD-L1+ population and OS in the ITT by IR	**IMDC** Not determined **MSKCC** FAV 20% IMD 70% POOR 10%	(PD-L1+) ATEZO + BEV 11.2 (8.9-15.0) SUN 7.7 (6.8-9.7) HR: 0.74 (95% CI: 0.57, 0.96) p = 0.02
Checkmate 214 **NCT02231749** [405, 410]	1096	Nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg IV Q3W for 4 doses then nivolumab 3 mg/kg IV Q2W vs. sunitinib 50 mg. PO QD 4/2 weeks	PFS and OS in the IMDC inter-mediate and poor population by BICR	**IMDC** FAV 23% IMD 61% POOR 17% **MSKCC** Not determined	(IMDC intermediate/poor) NIVO + IPI 11.8 (8.7-15.5) SUN 8.4 (7.0-10.8) HR: 0.82 (99.1% CI: 0.64, 1.05) p = 0.03

ATEZO = atezolizumab; AVE = avelumab; AXI = axitinib; BEV = bevacizumab; BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; FAV = favourable; HR = hazard ratio; IPI = ipilimumab; IMD = intermediate; IMDC = Metastatic Renal Cancer Database Consortium; IR = investigator review; ITT = intention-to-treat; IV = intravenous; NE = non-estimable; NR = not reached; NIVO = nivolumab; OS = overall survival; PEMBRO = pembrolizumab; PFS = profession-free survival; PO QD = by mouth, once a day; SUN = sunitinib.

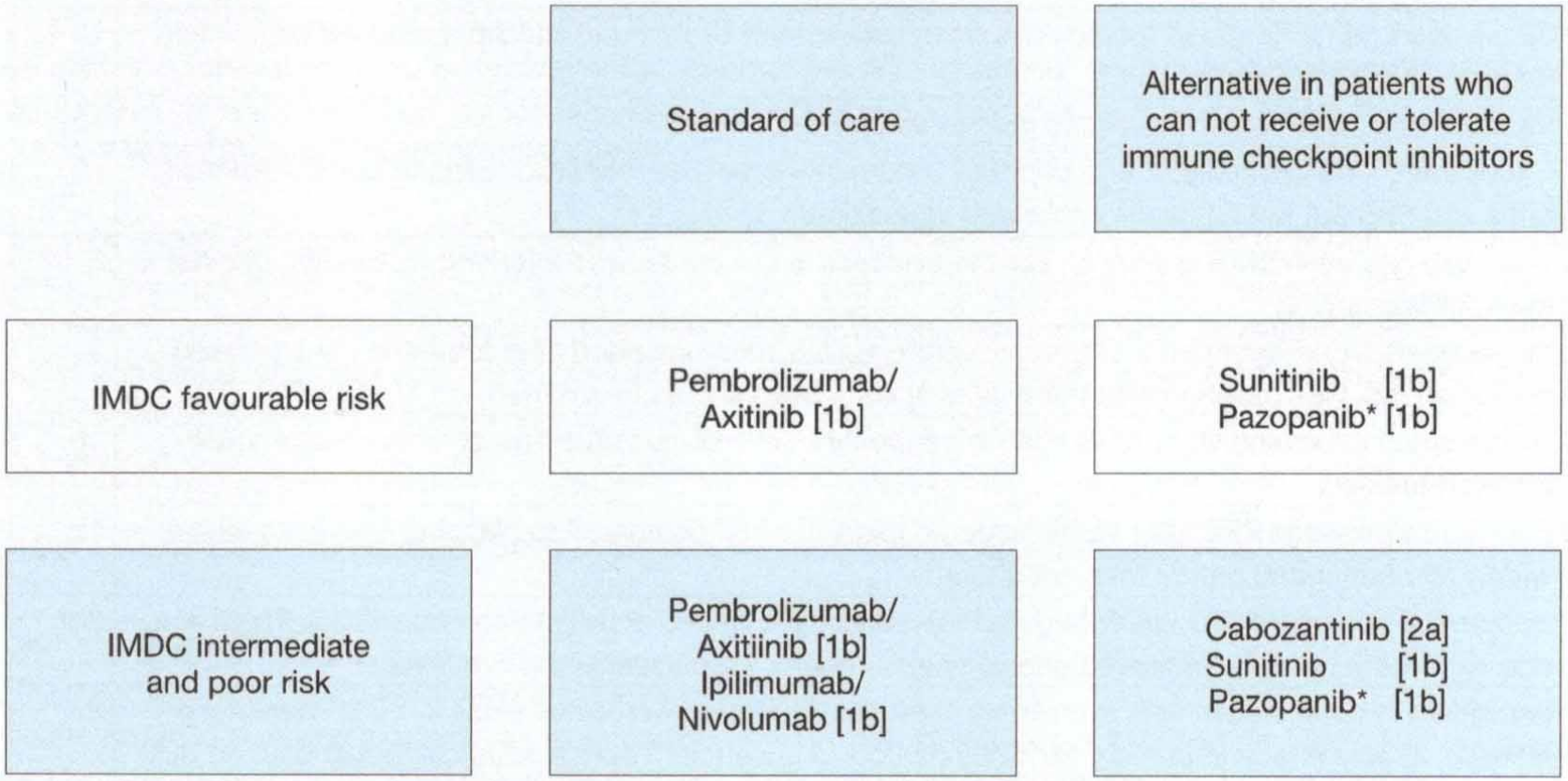
7.4.2.5 Summary of evidence and recommendations for immunotherapy in metastatic RCC

Summary of evidence	**LE**
Interferon-α monotherapy is inferior to VEGF-targeted therapy or mTOR inhibition in mRCC.	1b
Nivolumab leads to superior OS compared to everolimus in patients failing one or two lines of VEGF-targeted therapy.	1b
The combination of nivolumab and ipilimumab in treatment-naïve patients with clear-cell-mRCC (cc-mRCC) of IMDC intermediate and poor risk demonstrated overall survival (OS) and objective response rate (ORR) benefits compared to sunitinib.	1b
The combination of pembrolizumab and axitinib in treatment-naïve patients with cc-mRCC across all IMDC risk groups demonstrated OS and ORR benefits compared to sunitinib.	1b
Currently, PD-L1 expression is not used for patient selection.	2b
Axitinib can be continued if immune-related adverse events results in cessation of axitinib and pembrolizumab. Re-challenge with immunotherapy requires expert support.	4
Patients who do not receive the full 4 doses of ipilimumab due to toxicity should continue on single-agent nivolumab, where safe and feasible. Re-challenge with combination therapy requires expert support.	4
Treatment past progression can be justified but requires close scrutiny and the support of an expert multidisciplinary team.	1b
Nivolumab plus ipilimumab and pembrolizumab plus axitinib should be administered in centres with experience of immune combination therapy and appropriate supportive care within the context of a multidisciplinary team.	4
The combination of nivolumab and ipilimumab in the ITT population of treatment-naïve unselected patients with cc-mRCC leads to superior survival compared to sunitinib.	2b
Due to the exploratory nature of PD-L1 tumour expression, the small sample size, the lack of OS data and the premature results in this subpopulation, definitive conclusions cannot be drawn relative to the usefulness of PD-L1 expression.	2b
Nivolumab plus ipilimumab was associated with 15% grade 3-5 toxicity and 1.5% treatment-related deaths.	1b

Recommendations	Strength rating
Offer pembrolizumab plus axitinib to treatment-naïve patients with any IMDC-risk clear-cell metastatic renal cell carcinoma (cc-mRCC).	Strong
Offer ipilimumab plus nivolumab to treatment-naïve patients with IMDC intermediate- and poor-risk cc-mRCC.	Strong
Administer nivolumab plus ipilimumab and pembrolizumab plus axitinib in centres with experience of immune combination therapy and appropriate supportive care within the context of a multidisciplinary team.	Weak
Patients who do not receive the full 4 doses of ipilimumab due to toxicity should continue on single-agent nivolumab, where safe and feasible.	Weak
Offer axitinib as subsequent treatment to patients who experience treatment-limiting immune-related adverse events after treatment with the combination of axitinib and pembrolizumab.	Weak
Treatment past progression can be justified but requires close scrutiny and the support of an expert multidisciplinary team.	Weak
Do not re-challenge patients who stopped immune checkpoint inhibitors because of toxicity without expert guidance and support from a multidisciplinary team.	Strong
Offer nivolumab after one or two lines of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in mRCC.	Strong
Offer sunitinib or pazopanib to treatment-naïve patients with IMDC favourable-, intermediate-, and poor-risk cc-mRCC who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition.	Strong
Offer cabozantinib to treatment-naïve patients with IMDC intermediate- and poor-risk cc-mRCC who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition.	Strong[a]

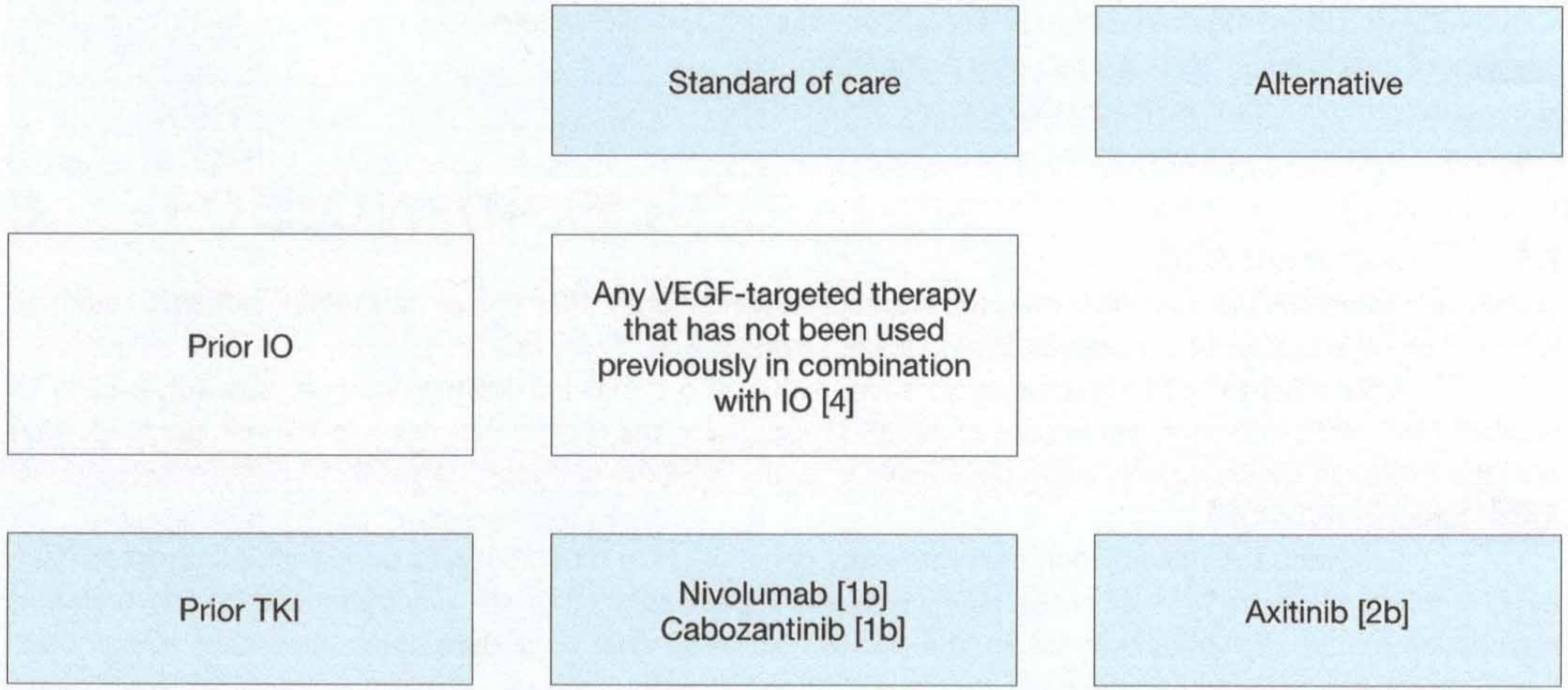
[a] *While this is based on a randomised phase II trial, cabozantinib (weak) looks at least as good as sunitinib in this population. This justified the same recommendation under exceptional circumstances.*

Figure 7.1: Updated European Association of Urology Guidelines recommendations for the treatment of first-line and following lines in clear-cell metastatic renal cancer



IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
**pazopanib for intermediate-risk disease only.*
[1b] = based on one randomised controlled phase III trial.
[2a] = based on one randomised controlled phase II trial.

Figure 7.2: Guidelines Recommendations for later-line therapy



IO = immunotherapy; TKI = tyrosine kinase inhibitors; VEGF = vascular endothelial growth factor.
[1b] = based on one randomised controlled phase III trial.
[2b] = subgroup analysis of a randomised controlled phase III trial.
[4] = expert opinion.

7.4.7 *Summary of evidence and recommendations for targeted therapy in metastatic RCC*

Summary of evidence	LE
Single agent VEGF-targeted therapy has been superseded by immune checkpoint based combination therapy.	1b
Pazopanib is non-inferior to sunitinib in front-line mRCC.	1b
Cabozantinib in intermediate- and poor-risk treatment-naïve clear-cell RCC leads to better response rates and PFS but not OS when compared to sunitinib.	2b
Tivozanib has been EMA approved, but the evidence is still considered inferior over existing choices in the front-line setting.	3
Single-agent VEGF-targeted therapies are preferentially recommended after front-line PD-L1-based combinations. Re-challenge with treatments already used should be avoided.	3
Single-agent cabozantinib or nivolumab are superior to everolimus after one or more lines of VEGF-targeted therapy.	1b
Everolimus prolongs PFS after VEGF-targeted therapy when compared to placebo. This is no longer widely recommended before third-line therapy.	1b
Both mTOR inhibitors and VEGF-targeted therapies have limited activity in non-cc-mRCC. There is a non-significant trend for improved oncological outcomes for sunitinib over everolimus.	2a
Lenvatinib in combination with everolimus improved PFS over everolimus alone in VEGF-refractory disease. Its role after immune checkpoint inhibitors is uncertain. There is a lack of robust data on this combination making its recommendation challenging.	2a

Recommendations	Strength rating
Offer nivolumab or cabozantinib for immune checkpoint inhibitor-naive vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-refractory clear-cell metastatic renal cell carcinoma (cc-mRCC).	Strong
Sequencing the agent not used as second-line therapy (nivolumab or cabozantinib) for third-line therapy is recommended.	Weak
Offer VEGF-tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy to patients refractory to nivolumab plus ipilimumab or axitinib plus pembrolizumab.	Weak
Offer cabozantinib after VEGF-targeted therapy in cc-mRCC.	Strong
Sequence systemic therapy in treating mRCC.	Strong

7.5 Recurrent RCC

Locally recurrent disease can either affect the tumour-bearing kidney after PN, or focal ablative therapy such as RFA and cryotherapy, or occur outside the kidney following PN or RN for RCC.

After NSS for pT1 disease, recurrences within the remaining kidney occur in about 1.8-2.2% of patients [451, 452]. Although the impact of positive margins on the clinical prognosis is still unclear [287, 452, 453] the preferred management, when technically feasible, is repeat surgical intervention to avoid the potential risk of tumour recurrence.

Following thermal ablation or cryotherapy generally intra-renal, but also peri-renal recurrences have

7.5.1 *Summary of evidence and recommendation for advanced/metastatic RCC*

Summary of evidence	LE
Isolated recurrence in the local renal fossa is rare.	3
In the absence of adverse prognostic factors such as sarcomatoid features or median time interval of < 12 months since treatment of the primary tumour, resection of local recurrences can induce durable tumour local control.	3
Most local recurrences develop within the first two years following treatment of the primary tumour. A guideline-adapted follow-up regimen is advised for early detection.	3

Recommendation	Strength rating
Offer surgical resection of locally recurrent disease when a complete resection is possible and significant comorbidities are absent.	Weak

Table 8.1: Proposed surveillance schedule following treatment for RCC, taking into account patient risk profile and treatment efficacy (based on expert opinion [LE: 4])

Risk profile	Surveillance				
	6 mo	1 y	2 y	3 y	> 3 y
Low	US	CT	US	CT	CT once every 2 years; Counsel about recurrence risk of ~10%
Intermediate / High	CT	CT	CT	CT	CT once every 2 years

CT = computed tomography of chest and abdomen, alternatively use magnetic resonance imaging for the abdomen; US = ultrasound of abdomen, kidneys and renal bed.

8.3 Summary of evidence and recommendations for surveillance following RN or PN or ablative therapies in RCC

Summary of evidence	LE
Surveillance can detect local recurrence or metastatic disease while the patient is still surgically curable.	4
After NSS, there is an increased risk of recurrence for larger (> 7 cm) tumours, or when there is a positive surgical margin.	3
Patients undergoing surveillance have a better overall survival than patients not undergoing surveillance.	3
Repeated CT scans do not reduce renal function in chronic kidney disease patients.	3

Recommendations	Strength rating
Base follow-up after RCC on the risk of recurrence.	Strong
Intensify follow-up in patients after nephron-sparing surgery for tumours > 7 cm or in patients with a positive surgical margin.	Weak
Base risk stratification on pre-existing classification systems such as the University of California Los Angeles integrated staging system: http://urology.ucla.edu/body.cfm?id=443 or the SSIGN score.	Strong

Immunomodulatory Drugs/Checkpoint Inhibitors

In mCRPC, the immune system has been disabled, thus not able to attack the invading cancer cells. Immune checkpoints are protein molecules made by the immune system that prevent destruction of cells which helps to control the immune response. Cancer cells are therefore saved and not attacked. Checkpoint inhibitors are targeted at blocking the immune system through immune checkpoint pathways such as CTLA-4 and PD-1 allowing T cells to kill cancer cells [10].

Treatments that Target CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4) Receptor

CTLA-4 is a protein on some T cells that blocks the immune system from becoming overly aggressive.

Ipilimumab is a monoclonal antibody that targets CTLA-4. This medication was first used as a treatment for melanoma in 2011. Research studies have not been promising for prostate cancer, although there have been some rare reports of a few long-term responses [8].

Treatments that Target PD-1 (Programmed T-Cell Death 1) or PD-L1

Medications in this category also target the immune response, but in a different pathway from CLA-4. PD-1 is a checkpoint protein on T cells. When attached to PD-L1, it prevents the immune system from attacking cancer cells. Certain cancer cells express a large amount of PD-L1, sparing them from being destroyed. PD-1 inhibitors and PD-L1 inhibitors are monoclonal antibodies that prevent this binding, allowing the immune system to work at killing cancer cells [5].

PD-1 → Nivolumab is a monoclonal antibody that blocks PD-L1 from binding on PD-1 (programmed T-cell death receptors) on activated T cells. This permits the immune system to attack cancer cells. Some responses were seen in other types of cancer, but no response was noted in prostate cancer. By combining treatments (nivolumab plus ipilimumab), there are small clinical trials that have found responses [8].

Pembrolizumab is an anti-PD-1 antibody. This immune checkpoint inhibitor has been used in combination therapy in early trials for mCRPC after progression of disease with enzalutamide alone. Results have shown some promise leading to the current KEYNOTE study ongoing at the time of this publication [8].

Interleukin-2

Interleukin-2 is a cytokine created by antigen-stimulated CD4 cells, CD8 cells, natural killers cells, and activated dendritic cells during the immune response. In early in vitro studies, this cytokine was found to be a potent stimulator of the immune system, facilitating and inducing various components of the immune

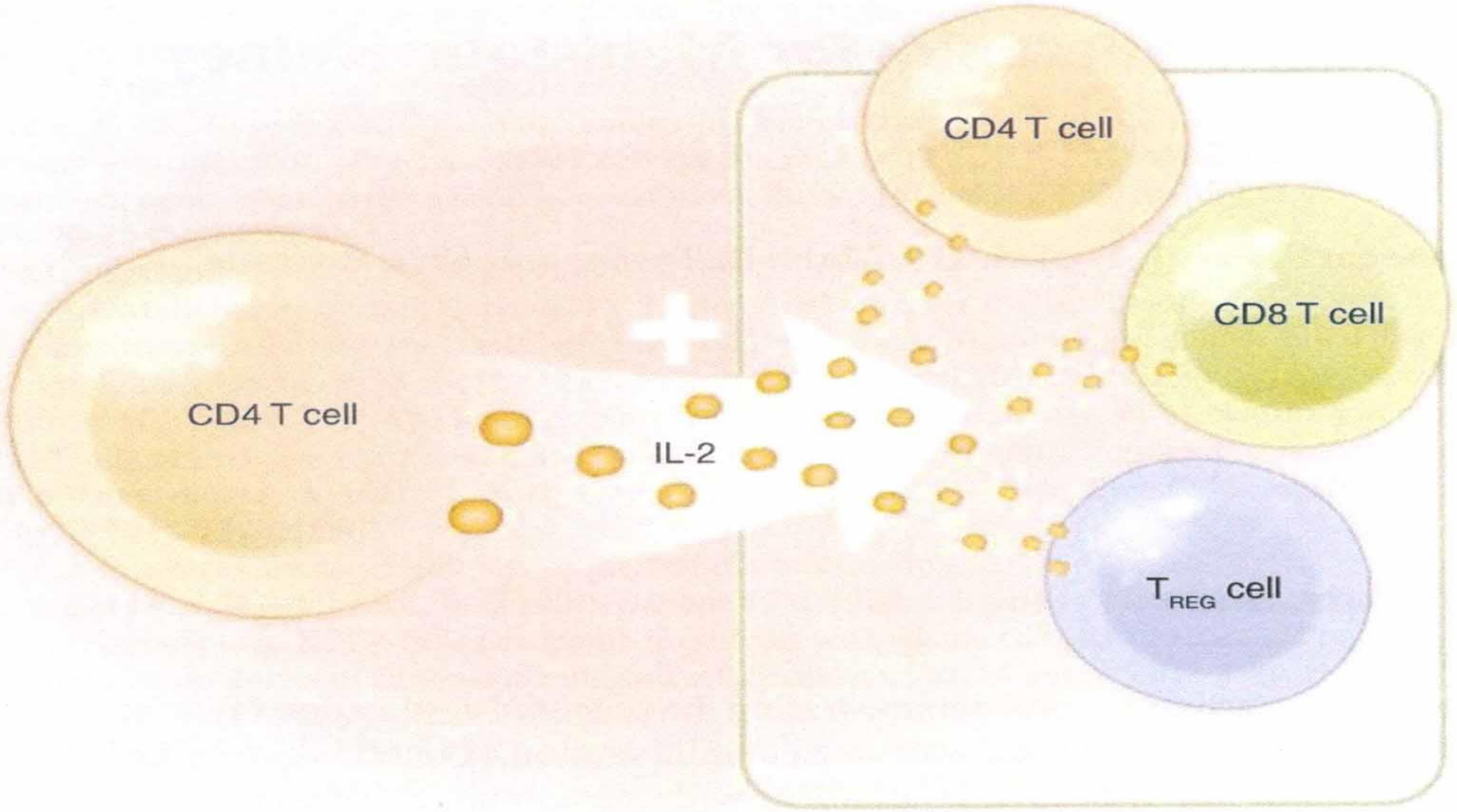


Fig. 22.1 Interleukin-2 release from CD4 cell permitting activation of various T cells

system (Fig. 22.1) [2]. Specifically, studies in mice found that administration of IL-2 permits the induction of T-helper cells, cytotoxic T cells, and antibody production [3].

Interferon Alfa-2a

Interferon alfa-2a (IFN α2a) is a protein with immunomodulatory effects, including tumor regression. It is thought to increase the expression of HLA molecules, as well as facilitate activation of CD8 cells, which can have cytotoxic effects on tumor cells (Fig. 22.2) [18]. In some of the earliest reports, this drug was found to be effective as an antitumor agent in malignancies such as Kaposi's sarcoma, hairy cell leukemia, and cutaneous T-cell lymphoma [19]. As a result, it was eventually studied in metastatic RCC.

In a retrospective study by Quesada et al., 19 patients with metastatic RCC were given 3×10^6 units of daily IFN α2a or doses of 18×10^6 or 36×10^6 units twice weekly. Twenty-six percent of patients showed a partial response, 10.5% experienced an objective minor response, 16% of patients experienced mixed effects (i.e., progression in some sites and regression in other sites), 10.5% had disease stabilization, and 37% progressed [20]. In a prospective study that looked at various doses of IFN α2a in 159 patients with metastatic RCC, a 10% overall response rate was observed, and median overall survival was 11.4 months, with only 3% of patients

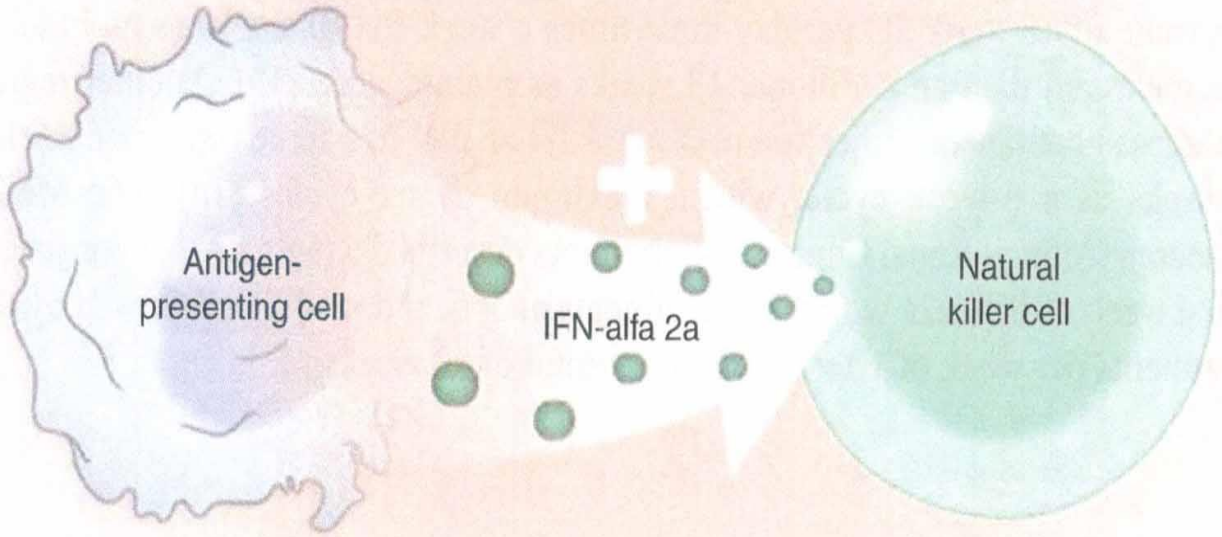


Fig. 22.2 IFN-alfa-2a release from antigen-presenting cells leading to activation of natural killer cell

Immunomodulators and Checkpoint Inhibitors

Mechanism and Biology

There are various factors that regulate T-cell homeostasis in the immune system. For a T cell to be activated, the T-cell receptor must bind the antigen of interest. This interaction alone is insufficient to activate a T cell. As a result, if only this interaction occurs, without an additional costimulatory stimulus, the T cells will become unresponsive (i.e., anergy) [25]. A second signal is required to permit T-cell activation (i.e., costimulation). This second signal typically involves the protein CD28, which is on the T cells. Upon stimulation by ligands on antigen-presenting cells (B7-1 or B7-2), activation of the T cell ensues [26]. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) is a protein that is a competitive inhibitor for B7-1/B7-2 that has a much greater affinity for these proteins than CD28. This protein functions as an inhibitor for T-cell activation [25, 26]. Consequently, increased activity of CTLA-4 can result in T-cell inhibition.

Another important pathway involves programmed cell death protein (PD-1) and the related ligand (PD-L1). PD-L1 is expressed by the various tumor cells and helps facilitate continued growth of the tumor cells by negatively regulating the immune system. When PD-L1 on tumor cells binds PD-1 on T cells, there is an inhibition of cytokine release and cytotoxic activity of antitumor T cells, permitting tumor growth [27]. Therapies involved in the above pathways (Table 22.1) will be discussed below in the form of CTLA-4 and PD-1 inhibitors.

Table 22.1 Key trials involving checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma

Drug	Trial	Agents	Patients	PFS, mo	*P*	OS, mo	*P*	ORR (%)
PD-1 inhibitors								
Nivolumab	CheckMate 025	Nivolumab vs everolimus	821	4.6 vs 4.4	0.11	25.0 vs 19.6	0.002	25.0 vs 5.0
	CheckMate 214	Nivolumab + ipilimumab vs sunitinib	1096	11.6 vs 8.4	0.03	NR vs 26.0	<0.001	42.0 vs 27.0
	NCT03141177	Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib (ongoing)	630	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Pembrolizumab	KEYNOTE-427	Pembrolizumab	110	8.7	NR	NR	NR	33.6
	NCT02501096	Lenvatinib + pembrolizumab	30	13.8	NR	NR	NR	63.3
	NCT02133742	Pembrolizumab + axitinib	52	20.9	N/A	Not reached	N/A	73.0
	NCT02853331	Pembrolizumab + axitinib vs sunitinib (ongoing)	862	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	NCT02811861	Pembrolizumab + lenvatinib vs Everolimus +lenvatinib vs sunitinib (ongoing)	1050	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
PD-L1 inhibitors								
Atezolizumab	IMmotion151[a]	Atezolizumab + bevacizumab vs sunitinib	915	11.2 vs 8.4	0.002	NR	NR	37.0 vs 33.0
Durvalumab	NCT03308396	Durvalumab + guadecitabine (ongoing)	58	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avelumab	JAVELIN Renal 101	Avelumab + axitinib vs sunitinib	888	13.8 vs 7.2	<0.001	NR	NR	55.2 vs 25.5
CTLA-4 inhibitors								
Ipilimumab	Yang et al	Ipilimumab 3 mg/kg followed by 1 mg/kg vs 3 mg/kg	21	NR	NR	NR	NR	4.8 vs 12.5 PR
	CheckMate 214 (see above)							
Tremelimumab	NCT00372853[b]	Dose escalation of tremelimumab + sunitinib	28	NR	N/A	NR	NA	43% PR

Abbreviations: *ORR* objective response rate, *PR* partial response, *OS* overall survival, *PFS* progression-free survival, *NR* not reported, *N/A* not applicable, *mo* months

[a]IMmotion151 primarily evaluated PFS in PD-L1+ patients. Secondary endpoints were PFS in ITT patient, ORR, and DOR. This table reports the results of the ITT analysis that included the entire cohort of the study

[b]NCT00372853 led to grade 3 or 4 adverse events in 61% of patients

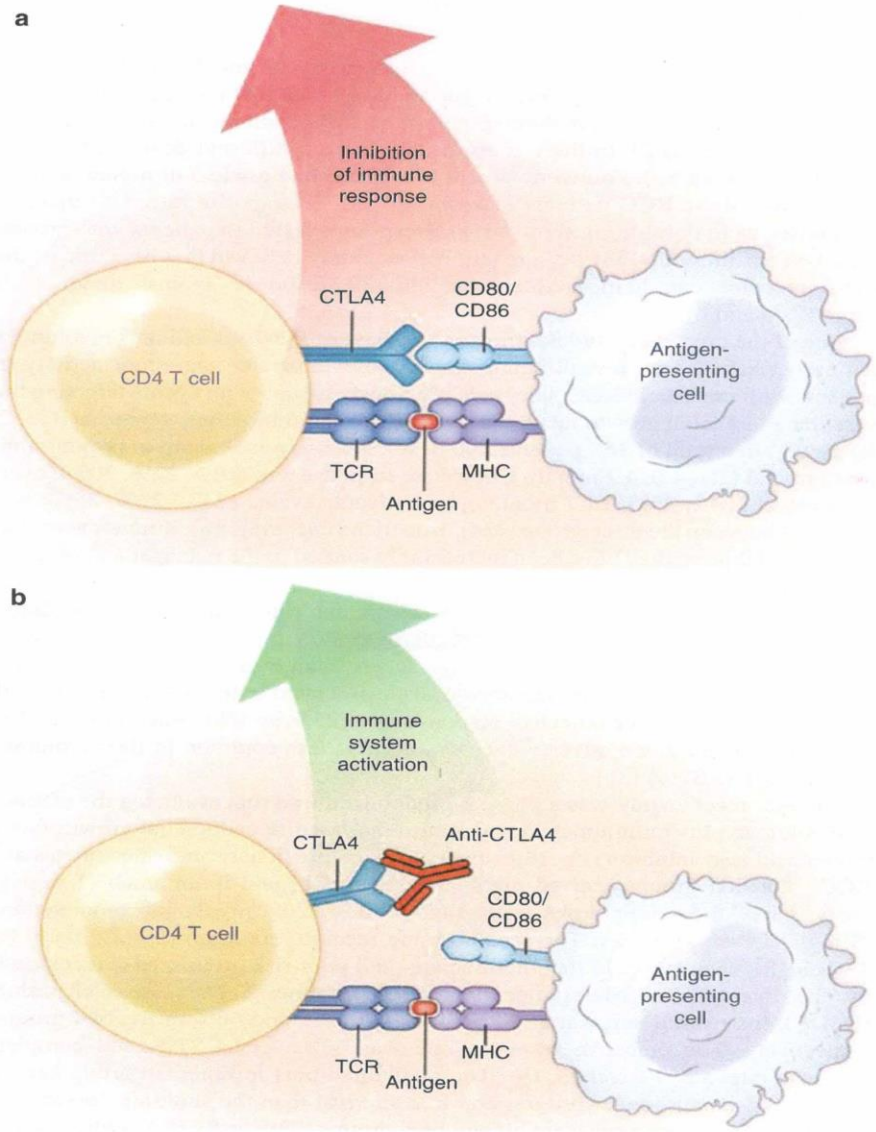


Fig. 22.3 (**a**) Binding of CTLA4 to CD80/CD86 leads to inhibition of immune response. (**b**) Binding of anti CTLA4 molecule to CTLA4 leads to activation of immune response

Programmed Cell Death Protein-1

An early study that evaluated the safety and activity of anti-PD-1 antibodies in patients with advanced malignancies was a phase 1 trial that included 296 patients with various malignancies, including metastatic RCC. Patients in each malignancy cohort were stratified into three groups that received different doses of the antibody (1, 3, 10 mg/kg). Fourteen percent of patients had grade 3 or higher adverse events. Metastatic RCC patients experienced a 27% response rate with therapy. Responses were durable, as about 65% of responses lasted in patients with greater than 1-year follow-up [33]. As a result, it was widely believed that blocking of the PD-1 receptor can help facilitate an immune response against tumor cells (Fig. 22.4a and b).

One of the most well-studied drugs in the class of PD-1 inhibitors is nivolumab. An early phase 2 trial revealed that this drug demonstrated antitumor activity in patients with metastatic RCC who were previously treated with agents targeting the vascular endothelial growth factor pathway. Three different doses were used (0.3, 2, 10 mg/kg) in a total of 168 patients. No dose-response relationship in progression-free survival (2.7, 4.0, 4.2 months), objective response rate (20%, 22%, 20%), overall survival (18.2, 25.5, 24.7 months), and adverse events (24%, 22%, 35%) was observed between the three groups [34]. Due to the encouraging antitumor activities of PD-1 inhibitors, they have been increasingly studied in the management of metastatic RCC.

In a randomized study of 821 patients, nivolumab was compared to everolimus, a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor in patients who were previously treated with antiangiogenic therapy. The median overall survival was 25 and 20 months, respectively. Nivolumab was also associated with a lower risk of death (HR 0.73) and a greater objective response rate (25% vs 5%), when compared to everolimus. High-grade adverse events were also less common in the nivolumab cohort (19% vs 37%) [35].

Another recent study was a phase 3 randomized trial that evaluated the efficacy of nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor) in 1096 patients with previously untreated metastatic RCC. The first group received nivolumab (3 mg/kg) and ipilimumab (1 mg/kg) every 3 weeks for four doses (induction), followed by nivolumab monotherapy (3 mg/kg) every 2 weeks. The second group received sunitinib (50 mg) daily for 4 weeks for each cycle. In the intermediate- and poor-risk groups, as characterized by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), the overall survival at 18 months was 75% and 60% in the two groups, respectively. The objective response rate was 42% versus 27%, and complete response rate was 9% versus 1%. The nivolumab plus ipilimumab group experienced a 3.2-month longer progression-free survival than the sunitinib cohort. The overall adverse event rates were high in both groups (93% and 97%), with a grade 3 or 4 event occurring in 46% and 63% of patients, respectively [32].

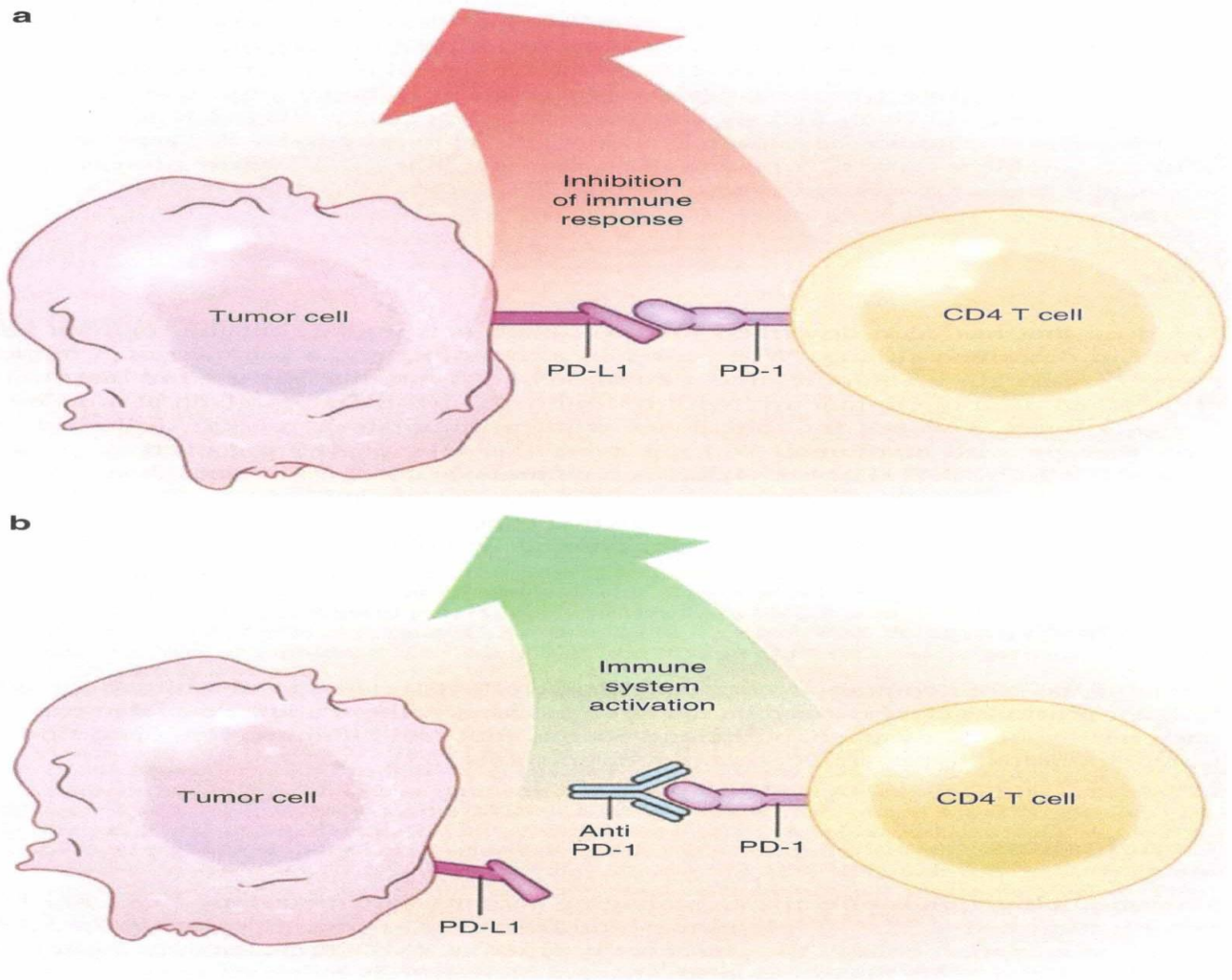


Fig. 22.4 (**a**) Binding of PD-1 and PD-L1 leads to inhibition of immune response. (**b**) Binding of anti PD-1 molecule to PD-1 leads to activation of immune response

Conclusions

Immunomodulation is effective in managing patients with metastatic RCC. PD-1 in combination with CTLA-4 inhibitors should be considered as first-line therapies in these patients, particularly the patients classified as IMDC intermediate/poor risk. IL-2 and IFN α2a are historic options that are increasingly being replaced by check-point inhibitors. Additional studies with novel checkpoint inhibitors as well as novel regimens and combinations are needed to further increase the armamentarium for the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma.