

Cílená léčba karcinomu ledviny

Hana Procházková-Študentová, Bohuslav Melichar

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Karcinom ledviny se liší od ostatních nádorů v mnoha aspektech svým biologickým chováním, s čímž pak také souvisí odlišný terapeutický přístup. Vzhledem k chemorezistenci má v systémové terapii karcinomu ledviny hlavní místo cílená léčba, působící především na vaskulární endoteliální růstový faktor, který hraje klíčovou roli v etiopatogenezi a progresi nádorů ledvin.

Klíčová slova: renální karcinom, chemorezistence, cílená léčba, VEGF.

Targeted therapy of renal carcinoma

Renal cancer differs from other tumours by its biological behaviour, having an impact on its therapeutic approach. Due to chemoresistance, targeted therapy plays a major role in the treatment of renal carcinoma, targeting mainly vascular endothelial growth factor, a keystone in renal carcinoma etiopathogenesis and progression.

Key words: renal cell carcinoma, chemoresistance, targeted therapy, VEGF.

Onkologie 2011; 5(4): 204–206

Biologie a strategie léčby karcinomu ledviny

Biologické chování karcinomu ledviny je v řadě aspektů velmi odlišné od většiny ostatních nádorů a tyto odlišnosti se odrážejí v terapeutickém přístupu při léčbě nemocných s metastatickým karcinomem ledviny. Důležitým rysem odlišujícím karcinom ledviny od jiných nádorů je především rezistence na cytotoxické látky. Tato rezistence je pravděpodobně způsobena přítomností p-glykoproteinu, který je odpovědný za transport cytotoxických léků z cytoplazmy nádorové buňky (1). Z tohoto důvodu je většina běžných protinádorových léků u karcinomu ledviny neúčinná (2, 3). Hormonální léčba je rovněž neúčinná, jak ukazují i výsledky randomizovaných studií (4, 5), stejně tak radioterapie má velmi omezenou účinnost.

Dalším charakteristickým rysem určujícím biologické chování karcinomu ledviny je vysoká tvorba cytokinu tzv. vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF, vascular endothelial growth factor) nádorovými buňkami (6). Vysoká produkce VEGF způsobuje nejen bohatou vaskularizaci nádorové tkáně (jak primárního nádoru, tak i metastáz), ale i tvorbu metastáz v lokalizacích, které jsou pro jiné nádory neobvyklé (např. štítná žláza, prs) (7). Vysoká produkce VEGF je také jedním z mechanismů, na které je zaměřena cílená léčba karcinomu ledviny.

Změny v koncentraci VEGF by mohly odpovídat i za spontánní regresi metastáz, která je u karcinomu ledviny pozorována významně častěji než u jiných nádorů (8). Tento vzácný jev může být vyvolán prudkým poklesem hladiny VEGF, který může vést k apoptóze endoteliálních buněk, kolapsu cévního zásobení nádoru a jeho

nekróze. Tato spontánní regrese (indukovaná nefrektomií), i když vzácná, je u metastatického karcinomu ledviny výrazně častější než u jiných primárních nádorů a tyto případy jsou dobře dokumentovány. Ve většině případů se jednalo o plicní metastázy (9, 10), spontánní regrese po nefrektomii byla však dokumentována rovněž v případě jaterních metastáz (11). Možnost spontánní regrese metastáz karcinomu ledviny je taktéž nutno vzít v úvahu při interpretaci výsledků klinických studií, kde bývá procento objektivní odpovědi často rozhodujícím hodnoteným parametrem. V jedné středně velké randomizované studii u metastatického karcinomu ledviny bylo procento objektivní odpovědi pozorováno u téměř 7 % nemocných léčených placebem (12). Z tohoto důvodu je účinnost léků, které v klinických studiích dosahují objektivní odpovědi do 10 %, sporná.

Zatímco u řady jiných nádorových onemocnění produkuje primární nádor látky, které inhibují růst metastatických ložisek v ostatních tkáních prostřednictvím inhibice novotvorby cév (angiogeneze), je situace u karcinomu ledviny přesně opačná a primární nádor podporuje růst metastáz. Z tohoto důvodu je obecná strategie léčby karcinomu ledviny odlišná. Zatímco u mnohých jiných nádorů je v případě zjištění synchronních metastáz odstranění primárního nádoru kontraindikováno a primární léčbou je léčba systémová, je u metastatického karcinomu ledviny považována nefrektomie za základní předpoklad úspěchu systémové léčby (13, 14, 15). Otázkou však zůstává, zda tento postup platí i pro v posledních letech rychle se vyvíjející cílenou léčbu.

Základním krokem v léčbě nemocného s metastatickým karcinomem ledviny by tedy měla být nefrektomie, je však nutné současně mít na paměti limitace indikace tohoto zákroku vyplývající z provedených studií. Prodloužení mediánu přežití po nefrektomii je v řádu několika měsíců, navíc do těchto studií nebyli zařazeni nemocní ve špatném celkovém stavu nebo s mozkovými metastázami. Mortalita spojená s nefrektomií byla nízká, ze studií však byli vyloučeni nemocní s významnější komorbiditou, která by vylučovala léčbu interferonem- α . Ze studie Southwest Oncology Group vyplývá, že prodloužení přežití je významnější u nemocných s performance status 0. Naproti tomu jiné zkušenosti ukazují, že u méně selektované populace nemocných s metastatickým karcinomem ledviny může být nefrektomie spojena s významnou morbiditou a mortalitou, která znemožní následnou systémovou léčbu (16). Obecně se doporučuje nefrektomii provádět u pacientů v celkově dobrém stavu (performance status 0–1), s operabilním nádorem za předpokladu, že lze odstranit více jak 75 % celkového objemu tumoru, při absenci jaterních či mozkových metastáz nebo sarkomatoidní histologie.

Mechanismus, kterým nefrektomie zlepšuje prognózu nemocných s metastatickým karcinomem ledviny, nebyl dosud zcela objasněn. Může se uplatnit jak eliminace nádorové masy produkující VEGF i jiné faktory, podporující růst metastáz, tak redukce nádorové masy měnící poměr buněk imunitního systému a buněk nádorových. Rovněž se uvažuje o vlivu přechodné renální insuficience po nefrektomii a s ní spojené metabolické acidózy, která vede ke snížení pH v nádorovém mikroprostředí, jež se pak odrazí ve snížení růstu nádorových buněk (17).

Chirurgické odstranění solitárních metastáz u nemocných s karcinomem ledviny je smysluplné a dlouhodobá prognóza nemocných po resekci solitárních metastáz je u karcinomu ledviny relativně příznivá (5leté přežití až 50 %) (18). Solitární metastatické onemocnění u karcinomu ledviny obecně není ve srovnání s jinými nádory nikterak výjimečným jevem. V zásadě by tedy měla být metastazektomie (ať se jedná o resekci plic, mozkové metastázy i metastázy v jiných orgánech) indikována vždy, pokud je to technicky proveditelné a když to stav nemocného dovoluje. Metastatický karcinom ledviny však představuje systémové onemocnění a je zřejmé, že samotná lokální léčba primárního nádoru či metastázy je účinná pouze omezeně. Důležitou roli by v těchto případech měla mít léčba systémová, její účinnost však byla do nedávné doby velmi omezená.

Cílená léčba metastatického karcinomu ledviny

Nízká úspěšnost v léčbě metastatického karcinomu ledviny cytotoxickými nádorovými léky i hormonálními přípravky proto vedla ke studiu cílené terapie u nemocných s tímto onemocněním. Vzhledem k roli, kterou hraje novotvorba cév spojená s tvorbou VEGF u metastatického karcinomu ledviny, se nabízí možnost ovlivnit nádorové onemocnění modifikací právě tohoto mechanismu. V oblasti léčby cílené na VEGF se nejprve objevila data, která naznačovala účinnost bevacizumabu, monoklonální protilátky proti VEGF, v léčbě metastatického karcinomu ledviny. V randomizované studii bylo prokázáno významné prodloužení doby do progresu u nemocných léčených bevacizumabem ve srovnání s placebem u nemocných po selhání léčby cytokiny (19). Tato studie také určila vyšší dávku bevacizumabu (10 mg/kg) k testování v dalších studiích v této indikaci. V následujících studiích byly testovány perorální preparáty, které inhibují řadu receptorových tyrozinových kináz, včetně receptoru VEGF. Z těchto receptorů se terapeuticky v současné době uplatňují sunitinib, sorafenib a pazopanib. Podobně jako u bevacizumabu, byly tyto léky nejprve zkoušeny u nemocných po selhání cytokinů. V případě sunitinibu byla prokázána účinnost u nemocných po selhání léčby cytokiny ve studiích II. fáze, ve kterých bylo zaznamenáno vysoké procento objektivní odpovědi i významná doba kontroly onemocnění (20, 21). Účinnost sorafenibu v léčbě druhé linie byla prokázána v randomizované studii III. fáze, kde sorafenib v porovnání s placebem vedl k signifikantnímu prodloužení přežití (22).

Aktivita pazopanibu jak v první, tak druhé linii léčby metastatického renálního karcinomu byla potvrzena ve studii III. fáze, kde bylo dosaženo vysoké léčebné odpovědi a prodloužení intervalu do progresu bez rozdílu mezi cytokiny předléčenými a cytokiny-naivními pacienty (23).

Slibné výsledky ve druhé linii se staly podkladem pro randomizované studie u dosud neléčených nemocných s metastatickým karcinomem ledviny. Ve dvou studiích byla srovnávána léčba interferonem- α (který byl v době iniciace studií uznávaným standardem léčby první linie) s kombinací interferonu- α a bevacizumabu. Jak studie AVOREN (24), tak studie CALGB 90206 (25) prokázaly signifikantní zlepšení doby do progresu pro kombinaci interferonu- α s bevacizumabem ve srovnání s monoterapií interferonu- α . Retrospektivní analýza dat studie AVOREN rovněž naznačuje, že lze u nemocných léčených kombinací interferonu- α a bevacizumabu redukovat dávku interferonu- α bez ohrožení účinnosti (26). Významné prodloužení doby do progresu i celkového přežití ve srovnání s interferonem- α bylo prokázáno rovněž pro sunitinib (27).

Bevacizumab, sunitinib, sorafenib a pazopanib inhibují dráhu VEGF (i když sunitinib, sorafenib a pazopanib mají širší účinek). Ukazuje se, že sunitinib může být účinný u nemocných po předchozí léčbě bevacizumabem (28) a že může být rovněž účinný po předchozí léčbě sorafenibem (29). Pokud tedy uvažíme dostupné možnosti cílené léčby první linie (sunitinib a interferon- α s bevacizumabem) může být z hlediska léčebné strategie další sekvenční léčby výhodnější podání interferonu- α s bevacizumabem.

Druhou cílovou molekulou v léčbě metastatického karcinomu ledviny je v současné době mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR hraje klíčovou roli v regulaci klíčových procesů, jako je buněný růst, proliferace, motilita a angiogeneze. Z inhibitorů mTOR se v současné době v léčbě metastatického karcinomu ledviny uplatňují temsirolimus, podávaný intravenózně, a everolimus, podávaný perorálně. Po průkazu účinnosti temsirolimu ve druhé linii po selhání léčby cytokiny (30) byl tento lék testován v randomizované studii III. fáze v první linii u nemocných se špatnou prognózou (31). V této studii bylo prokázáno významné prodloužení doby do progresu i celkového přežití u této skupiny nemocných. Everolimus byl studován u nemocných po selhání cílené léčby sunitinibem nebo sorafenibem, kde jeho podání vedlo v randomizované studii III. fáze k významnému prodloužení doby do progresu (32).

Závěr

Metastatický karcinom ledviny byl dosud velmi obtížně terapeuticky ovlivnitelným onemocněním. V relativně krátké době se objevilo několik léků s významnou aktivitou v této indikaci. Je nutno si však uvědomit, že v porovnání s jinými nádory máme stále k dispozici relativně omezený počet léků. Klinický výzkum by tedy měl směřovat k optimalizaci léčby ve smyslu identifikace optimální kombinace nebo sekvenční terapie dosud dostupných preparátů. Nicméně především v rámci preklinického výzkumu by se mělo pátrat po dalších možných principech ovlivnění růstu a progresu karcinomu ledviny a jejich terapeutickém ovlivnění.

Literatura

1. Mickisch GH, Roehrich K, Koessig J, Forster S, Tschada RK, Alken PM. Mechanisms and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma. *J Urol* 1990; 144(3): 755–9.
2. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–417.
3. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 303–321.
4. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 14–17.
5. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, et al. IL-2 in combination with with INF- α and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trials. *Br J Cancer* 2001; 85: 1130–1136.
6. Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4233–4237.
7. Papac RJ, Poo-Hwu WJ. Renal cell carcinoma: A paradigm of lanthanoid disease. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 223–231.
8. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(4): 416–418.
9. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 118(4): 583–542.
10. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, Jaffe GS, Alexander RB, Linehan WM, Rosenberg SA, Walter MM. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993; 150: 463–436.
11. Wyczolkowski M, Klima W, Bieda W, Walas K. Spontaneous regression of hepatic metastases after nephrectomy and metastasectomy of renal cell carcinoma. *Urol Int* 2001; 66: 119–120.
12. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1265–1271.
13. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530–2540.
14. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655–1659.
15. Mickisch GHJ, Garin A, van Poppel H, de Pijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon- α -based immuno-

therapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966–970.

16. Bennet RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1995; 154: 32–34.

17. Gatenby RA, Gawlinski ET, Tangen CM, Flanigan RC, Crawford ED. The possible role of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cancer after cytoreductive nephrectomy. *Cancer Res* 2002; 62: 5218–5222.

18. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261–2266.

19. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-VEGF antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–434.

20. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.

21. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16–24.

22. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.

23. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–1068.

24. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.

25. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5422–5428.

26. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470–1476.

27. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.

28. Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with

bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3743–3748.

29. Dudek AZ, Zolnieriek J, Dham A, Lindgren BR, Szczylik C. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 61–67.

30. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909–918.

31. Hudes G, Garducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.

32. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.

MUDr. Hana Procházková-Študentová

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

hanastudentova@email.cz
