

Sorafenib je účinný v sekvenční terapii metastatického renálního karcinomu

Axel S Merseburger, Annika Simon, Sandra Waalkes, Markus A Kuczyk
Hannover Medical School, Department of Urology and Urological Oncology, Hannover, Německo

Onkologie 2010; 4(2): 128–129

Úvod

Metastatický renální karcinom (mRCC) je vysoce vaskularizovaný nádor, který má zpravidla nepříznivou prognózu. Je prakticky rezistentní na konvenční antineoplastickou léčbu, jako je hormonální terapie a chemoterapie. První volbou v léčbě mRCC byl v posledních desetiletích interferon- α (IFN), ale nedávno se do popředí začala dostávat cílená terapie, zejména multikinázové inhibitory sorafenib a sunitinib, které blokují buněčnou proliferaci a angiogenezi. Sorafenib inhibuje receptor pro VEGF, β -receptor pro PDGF a Raf kinázu a je registrován pro léčbu pacientů, kteří již prodělali terapii cytokiny, nebo jsou pro tuto terapii nevhodní (1–2).

I když cílené léky prokázaly lepší účinnost než cytokiny, nejsou kurativní. Většina pacientů po progresi vyžaduje další léčbu, optimální sekvence biologických léků v terapii mRCC však není známá (3). Několik studií se v poslední době zaměřilo na sekvenční terapii sorafenibem a sunitinibem s cílem určit, jaké pořadí těchto léků přináší u mRCC nejlepší efekt. V žádné z těchto studií nebyla pozorována významná zkřížená rezistence a ve většině z nich byl účinek léčby větší, pokud byla terapie zahájena sorafenibem (4–6).

Sorafenib po cytokinové terapii

Mezinárodní multicentrická studie fáze III TARGET srovnávala sorafenib s placebem v rámci

terapie 2. linie u pacientů s mRCC po selhání předešlé systémové terapie. Studie byla dvojitě zaslepená a pacienti dostávali sorafenib (400 mg 2krát denně per os, $n = 451$) nebo placebo ($n = 452$). Byl dosažen sekundární cíl prodloužení doby do progresu (PFS) ve prospěch sorafenibu (5,5 vs. 2,8 měsíce, $p < 0,01$) a po analýze dat před překřížením ramen bylo prokázáno i statisticky signifikantní prodloužení celkového přežití (OS) (17,8 vs. 14,3 měsíce, $p = 0,0287$). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly exantém, průjem, únava, erytropalmární syndrom, hypertenze, nevolnost a alopecie (7).

Sorafenib po multikinázových inhibitech nebo monoklonálních protilátkách

Na konferenci ASCO 2008 byla prezentována studie bezpečnosti a aktivity sorafenibu u pacientů s mRCC refrakterních k léčbě sunitinibem nebo bevacizumabem. Účinek terapie druhé linie sorafenibem v dávce 400 mg 2krát denně byl zhodnocen pomocí kritérií RECIST. K nádorové regresi o 5 % nebo více došlo u 11 pacientů (38 %). K regresím při léčbě sorafenibem docházelo jak po sunitinibu (u 33 %), tak po bevacizumabu (41 %) a PFS pro celou populaci pacientů byl 3,8 měsíce. Toxicita odpovídala očekávání a závěr autorů byl, že sorafenib je bezpečnou terapií druhé linie po bevacizumabu nebo sunitinibu (8).

Ve studii autorů Sepulveda a kol. byl sorafenib podáván u 23 pacientů po progresi na sunitinibu. K nádorové odpovědi došlo u 18 % pacientů, z toho většinou šlo o stabilizaci nemoci. Záchránná terapie sorafenibem byla dobře tolerována a OS v tomto souboru byl 37 týdnů (9).

Tamaskar a kol. publikovali soubor 30 pacientů, kteří dostali sunitinib ($n = 16$) nebo sorafenib ($n = 14$) po předchozí antiangiogenní terapii léky sorafenib, sunitinib, thalidomid, lenalomid, bevacizumab, volociximab nebo AG13736 (4). Navzdory malému počtu pacientů a heterogenitě předchozí terapie výsledky naznačují, že nedochází ke zkřížené rezistenci mezi biologickými léky.

V další retrospektivní studii bylo 22 pacientů s mRCC a progresí na sorafenibu léčeno sunitinibem podávaným v dávce 50 mg po dobu 4 týdnů s následující 2týdenní pauzou (10). Odhadované přežití po 1 roce dosáhlo 60 % a nebyl pozorován vztah mezi odpovědí na sunitinib a předchozí odpovědí na sorafenib. Doba do progresu na sunitinibu byla 21,5 týdne, což odpovídá údajům ze studií, kdy byl sunitinib podáván v 1. linii.

Dudek a kol. srovnávali dobu do progresu u 29 pacientů léčených sekvencí sorafenib-sunitinib (skupina A) s 20 pacienty léčenými sekvencí opačnou (skupina B). Střední doba od zahájení terapie prvním tyrozinkinázovým inhibitorem do progresu na druhém léku byla 78 týdnů pro

Tabulka 1. Studie sekvenční terapie renálního karcinomu sorafenibem a sunitinibem

Studie/autoři	Sledovaný parametr	Typ studie	Měsíce (počet pacientů) sunitinib→sorafenib	Měsíce (počet pacientů) sorafenib→sunitinib
Tamaskar a kol. (4)		Retrospektivní	není uvedeno (5)	4
Richter a kol. (12)	Doba do progresu	Retrospektivní	17,4 (5)	17,7 (5)
Choueiri a kol. (13)	Délka terapie	Retrospektivní	13,4 (7)	21,0 (31)
Eichelberg a kol. (6)	Délka terapie	Retrospektivní		19,0 (30)
Dudek a kol. (5)	Doba do progresu	Retrospektivní	8,5 (20)	17,9 (29)
Sablin a kol. (11)	Délka terapie	Retrospektivní	11,2 (22)	14,0 (68)
Porta a kol. (14)	Doba do progresu	Retrospektivní	11,7 (91)	17,2 (85)
Shepard a kol. (8)	Délka terapie	Fáze II	3,8 (24)	
EU-ARCCS (15)		Rozšířený přístup	(69)	
Zimmermann a kol. (10)	Doba do progresu	Retrospektivní		16,4 (22)
Celkem			243	274

skupinu A vs. 37 týdnů pro skupinu B. Skupina A měla lepší OS (102 vs. 45 týdnů, $p = 0,061$) (5).

Podobný byl výsledek další retrospektivní analýzy, kde byl medián OS při sekvenční léčbě zahájené sorafenibem 135 týdnů ve srovnání s 82 týdny při zahájení sunitinibem ($p = 0,04$) (11).

Nejdůležitějšími výsledky uvedených studií jsou účinnost sekvenčního podání sorafenibu a sunitinibu s tím, že výhodnější se zdá být zahájení terapie sorafenibem, a absence zkřížené rezistence na tyto dva cílené léky.

Závěry a perspektiva

Sorafenib prokázal dobrou účinnost a nízkou toxicitu v rámci terapie 1. a 2. linie pro mRCC. Vzhledem k tomu, že chybí data ze studií fáze III, při výběru léčebné strategie je nutné zvažovat výsledky studií nižší úrovně. Přímé srovnání sekvence sorafenib-sunitinib se sekvencí opačnou je předmětem nedávno zahájené studie SWITCH. V různém stadiu klinického zkoušení jsou i další léky, jako například pazopanib, který již prokázal účinnost u pacientů s progresí po cytokinové terapii a v randomizované studii je srovnáván se sunitinibem v rámci terapie 1. linie. Vývoj v nejbližších letech povede nepochybně k rozšíření terapeutických možností pro pacienty s mRCC, ale také k novým otázkám ohledně optimální strategie sekvenční léčby.

Literatura

1. Kruck S, Merseburger AS, Gakis G, Kramer MW, Stenzl A, Kuczyk MA. An update on the medical therapy of advanced metastatic renal cell carcinoma. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2008; 42(6): 501–506.
2. Bastien L, Culine S, Paule B, Ledbai S, Patard JJ, de la Taille A. Targeted therapies in metastatic renal cancer in 2009. *BJU Int.* 2009; 103(10): 1334–1342.
3. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009; 9: 34.
4. Tamaskar I, Garcia JA, Elson P, et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J. Urol.* 2008; 179(1): 81–86.
5. Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, Lindgren BR, Szczyluk C. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115(1): 61–67.
6. Eichelberg C, Heuer R, Chun FK, et al. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. *Eur. Urol.* 2008; 54(6): 1373–1378.
7. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the Phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(20): 3312–3318.
8. Shepard DR, Rini BR, Garcia J, et al. A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab. *J. Clin. Oncol.* 26(5123), (2008) (Abstract).
9. Sepulveda J, Maroto P, Andres R, et al. Sorafenib as a second-line and sequential therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): analysis for safety and activity on sunitinib progressive pts. *ASCO Meeting Abstracts* 26(15 Suppl.) (2008) Abstract 16100.
10. Zimmermann K, Schmitt A, Steiner U, et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology* 2009; 76(5): 350–354.
11. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal carcinoma. *J. Urol.* 2009; 182: 29–34.
12. Richter S, Pfister D, Thüer D, Engelmann UH, Heidenreich A. Second-line treatment of progressive metastatic renal cell cancer with temsirolimus following first-line therapy with sunitinib or sorafenib. *Onkologie* 2008; 31(Suppl. 4): V684.
13. Choueiri TK, Brick AJ, McDermott S, et al. Treatment and dosing patterns for angiogenesis inhibitor (AI) therapies in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Ann. Oncol.* 2008; 19(Suppl. 8): 593P.
14. Porta C, Procopio G, Sabbatini R, et al. Retrospective analysis of the sequential use of sorafenib and sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur. J. Urol.* 8 (Suppl. 4), 183 (2009) (Abstract 252).
15. Beck J, Bajetta E, Escudier B, et al. A large open-label non-comparative Phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer* 5(4 Suppl.), 300 (2007) (Abstract 4506).

Převzato a přeloženo z Expert Rev. Anticancer Ther. 9(10), 1429–1434 (2009)

Axel S Merseburger

Hannover Medical School,
Department of Urology and Urological Oncology,
Carl Neuberg-Straße 1, 306 25 Hannover, Německo
kuczyk.markus@mh-hannover.de
