

Současný pohled na strategii léčby metastatického karcinomu ledviny

Bohuslav Melichar, Hana Procházková-Študentová, Michaela Zezulová

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

V posledních 10 letech došlo k zásadnímu posunu v léčbě metastatického karcinomu ledviny. Pokroky molekulárně cílené léčby zaměřené na dráhu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a molekuly mTOR (mammalian target of rapamycin) umožnily zavedení řady nových preparátů, včetně sunitinibu, sorafenibu, bevacizumabu, temsirolimu a everolimu do léčby tohoto nádorového onemocnění. Další léky jsou v konečné fázi vývoje a v současné době je pozornost výzkumu zaměřena na definici optimálního algoritmu použití cílené léčby v terapii tohoto nádoru.

Klíčová slova: cílená léčba, karcinom ledviny.

Contemporary view on strategy of metastatic renal cell carcinoma therapy

The last 10 years have witnessed a fundamental progress in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. The development of targeted therapy against vascular endothelial growth factor and mammalian target of rapamycin pathways has lead to the introduction of a number of new agents, including sunitinib, sorafenib, bevacizumab, temsirolimus and everolimus into the treatment of this tumor. Other drugs are in final phase of development and, currently, the research is focused on defining the optimal algorithm of targeted therapy in this tumor.

Key words: targeted therapy, renal cell carcinoma.

Onkologie 2011; 5(4): 200–202

Biologické i klinické chování metastatického karcinomu ledviny se podstatně liší od průběhu metastatického onemocnění u jiných nádorů. Základním rysem, který odlišuje karcinom ledviny od většiny jiných nádorů, je rezistence na cytotoxické látky. Prakticky všechny cytotoxické léky jsou u karcinomu ledviny neúčinné (1, 2). Hormonální léčba, která byla zkoušena spíše z rozpaků než na základě jasných preklinických dat, je taktéž neúčinná (3, 4).

Důležitým rysem karcinomu ledviny je rovněž vysoká tvorba cytokinu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vaskulární endoteliální růstový faktor, VEGF) (5). Vysoká produkce VEGF působí abundantní vaskularizaci nádorové tkáně a přispívá i k tvorbě metastáz v lokalizacích, které jsou pro jiné nádory neobvyklé (např. štítná žláza, prs) (6). Dráha VEGF je také jedním z mechanismů, na které je zaměřena cílená léčba karcinomu ledviny.

Pozoruhodným jevem je i spontánní regrese metastáz, která je u karcinomu ledviny pozorována významně častěji než u jiných nádorů (7). Fenomén spontánní regrese metastáz karcinomu ledviny je nutno vzít v úvahu při interpretaci výsledků klinických studií zejména tam, kde hodnotíme objektivní odpověď. Například v jedné středně velké randomizované studii u metastatického karcinomu ledviny bylo procento objektivní odpovědi pozorováno u téměř 7 % nemocných léčených placebem (8). Z tohoto důvodu je účinnost

léků, které v klinických studiích dosahují objektivní odpovědi do 10 %, obtížně interpretovatelná na podkladě objektivní odpovědi.

Zatímco u jiných nádorů produkuje primární ložisko působky, které, prostřednictvím inhibice angiogeneze, inhibují růst metastatických ložisek, je tomu u metastatického karcinomu ledviny přesně opačně a primární nádor prostřednictvím stimulace angiogeneze růst metastáz podporuje. Tyto poznatky mají vliv na obecnou strategii léčby karcinomu ledviny. Zatímco u jiných nádorů je v případě zjištění synchronních metastáz přínos odstranění primárního nádoru přinejmenším sporný, operační odstranění nádoru může být i kontraindikováno a primární léčbou je léčba systémová, je u metastatického karcinomu ledviny považována nefrektomie za základní předpoklad úspěchu systémové léčby (9–11). Zůstává nicméně dosud nezodpovězenou otázkou, zda toto platí i pro nemocné léčené cílenou léčbou.

Základem léčby nemocného s metastatickým karcinomem ledviny je tedy provedení nefrektomie. Současně je však nutné si uvědomit limitace indikace tohoto zákroku, které vyplývají z provedených studií. Prodloužení mediánu přežití po nefrektomii bylo řádově několik měsíců. Do prospektivních studií také nebyli zařazováni nemocní ve špatném celkovém stavu, nemocní s mozkovými metastázami nebo s významnější komorbiditou, která vylučovala

léčbu interferonem- α . Na druhé straně je zřejmé, že u méně selektované populace nemocných s metastatickým karcinomem ledviny může být nefrektomie spojena s významnou morbiditou i mortalitou, které znemožní podání následné systémové léčby (12).

Mechanismus, kterým nefrektomie zlepšuje prognózu nemocných s metastatickým karcinomem ledviny nebyl dosud vyjasněn. Spekuluje se o faktorech souvisejících s eliminací nádorové masy, která produkuje VEGF nebo jiné faktory podporující růst metastáz. Dalším faktorem může být redukováná nádorová masa, takže se v příznivém směru mění poměr buněk imunitního systému a buněk nádorových. Byla také formulována hypotéza, vysvětlující zlepšení prognózy přechodnou renální insuficiencí po nefrektomii a s ní spojenou metabolickou acidózou, která vede ke snížení pH v nádorovém mikroprostředí, které se odrazí ve snížení růstu nádorových buněk (13).

Poměrně rozsáhlé klinické zkušenosti jednoznačně ukazují, že chirurgické odstranění solitárních metastáz u nemocných s karcinomem ledviny je smysluplné a nemocný může být tímto zákrokem vyléčen. Dlouhodobá prognóza nemocných po resekci solitárních metastáz je u karcinomu ledviny relativně příznivá (5leté přežití až 50 %) (14). Solitární metastatické onemocnění obecně není navíc u karcinomu ledviny, ve srovnání s jinými nádory, nikterak výjimečným

jevem. V zásadě by tedy měla být metastazektomie (ať se jedná o resekci plicních metastáz, mozkových metastáz nebo metastáz v jiných orgánech) indikována vždy, kdy je technicky proveditelná a stav nemocného zákrok dovoluje. Metastatický karcinom ledviny však většinou představuje systémové onemocnění a je zřejmé, že samotná lokální léčba primárního nádoru či metastázy vede ke kontrole onemocnění jen u malé části nemocných. Důležitou roli by zde měla mít léčba systémová, ale její účinnost byla do nedávné doby omezená.

Nízká úspěšnost v léčbě metastatického karcinomu ledviny cytotoxickými nádorovými léky i hormonálními přípravky vedla ke studiu biologické terapie u nemocných s tímto onemocněním. I když je procento objektivní odpovědi po podání biologických preparátů (např. interferonu- α) nízké, ukazuje retrospektivní analýza 670 pacientů léčených chemoterapií nebo biologickou terapií (15) i randomizované studie zlepšení přežití při této léčbě (3, 16). Je třeba si však uvědomit, že účinnost biologické léčby u metastatického karcinomu ledviny je relativně nízká a je rovněž srovnatelná s účinností této léčby u jiných nádorů, důvodem použití biologické terapie u metastatického karcinomu ledviny tedy není citlivost tohoto onemocnění na biologickou terapii, jako spíše nemožnost použití jiných protinádorových léků. Biologická terapie se však tolik neuplatní u nádorů, které jsou chemosenzitivní (např. karcinom prsu nebo kolorektální karcinom), i když je účinnost biologické terapie u těchto nádorů srovnatelná s účinností u karcinomu ledviny. Pro léčbu metastatického karcinomu ledviny byly používány 2 cytokiny – interferon- α a interleukin-2.

Vzhledem k roli, kterou hraje novotvorba cév spojená s tvorbou VEGF u metastatického karcinomu ledviny, bylo logické zkoumat možnost ovlivnit nádorové onemocnění modifikací 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 (17). V jiných studiích byly testovány perorální preparáty, které inhibují řadu receptorových tyrozinových kináz, včetně receptoru VEGF. Z těchto inhibitorů se ukázaly jako účinné v indikaci metastatického karcinomu ledviny sunitinib, pazopanib, axitinib a sorafenib. 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 (18, 19). Účinnost sorafenibu v léčbě druhé linie byla prokázána v randomizované studii III. fáze, kde sorafenib v porovnání s placebem vedl k signifikantnímu prodloužení přežití (20).

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 (21), tak studie CALGB 90206 (22) 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 snížení účinnosti (23). Významné prodloužení doby do progresu i celkového přežití ve srovnání s interferonem- α bylo prokázáno rovněž pro sunitinib (24).

Bevacizumab, sunitinib, axitinib, pazopanib a sorafenib inhibují dráhu VEGF (i když sunitinib, axitinib, pazopanib a sorafenib mají širší účinek). Zdá se, že sunitinib může být účinný u nemocných po předchozí léčbě bevacizumabem (25) a že rovněž sunitinib může být účinný po předchozí léčbě sorafenibem (26). Z v současné době několika dostupných možností cílené léčby první linie (sunitinib, pazopanib nebo interferon- α s bevacizumabem) může být z hlediska možností další sekvenční léčby výhodnější podání interferonu- α s bevacizumabem (27).

Druhou cílovou molekulou v léčbě metastatického karcinomu ledviny je v současné době mTOR (mammalian target of rapamycin). 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 (28) byl tento lék testován v randomizované studii III. fáze v první linii u nemocných se špatnou prognózou (29). 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 (30).

Cílená léčba postupně mění obraz metastatického karcinomu ledviny z rapidně smrtící malignity na chronickou chorobu. Cílená léčba byla však zavedena relativně nedávno. Například část nemocných zařazených do původních studií cílené léčby stále přežívá a řada otázek, týkajících se optimální sekvence či kombinace léků nebo použití chirurgické léčby u pacientů léčených cílenými léky, zůstává otevřena.

Metastatický karcinom ledviny byl dosud velmi obtížně terapeuticky ovlivnitelným nádorovým onemocněním. Během relativně krátké doby se ale 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. Další klinické studie by tedy měly zhodnotit, jak využít potenciál těchto nových preparátů, zda je výhodnější léčba v kombinacích nebo sekvenční použití účinných léků. I na základě v současné době dostupných poznatků je nutno uvažovat o optimálním využití všech dostupných léků v kombinacích nebo sekvenčním podání.

Literatura

1. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–417.
2. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 303–321.
3. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 14–17.
4. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, et al. IL-2 in combination with IFN- α and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001; 85: 1130–1136.
5. 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.
6. Papac RJ, Poo-Hwu WJ. Renal cell carcinoma: A paradigm of lanthanoid disease. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 223–231.
7. Melichar B, Vaneckova J, Moravec P, Urminska H, Podhola M. Spontaneous regression of renal cell carcinoma lung metastases in a patient with psoriasis. *Acta Oncol* 2009; 48: 925–927.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Mickisch GHJ, Garin A, van Poppel H, de Pricq L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966–970.

12. Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1995; 154: 32–34.
13. Gatenby RA, Gawliniski 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.
14. 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.
15. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg W, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1928–1935.
16. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859–2867.
17. 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.
18. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.
19. 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.
20. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, Lindgren BR, Szczylik C. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 61–67.
27. Melichar B. How can second-line therapy for renal cell carcinoma help to define an overall management strategy? *Oncology* 2009; 77: 82–91.
28. 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.
29. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.
30. 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.

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

bohoslav.melichar@fnol.cz
