

Léčba metastazujícího karcinomu ledviny ve druhé a dalších liniích

Milada Zemanová

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V éře cytokinů byl medián přežití nemocných s metastatickým karcinomem ledviny (mRCC) v průměru přibližně 10 měsíců. Od roku 2005 jsme byli svědky významného pokroku v léčbě mRCC. V současné době je registrováno Evropskou lékovou agenturou (EMA) celkem 7 prostředků cílené biologické léčby pro terapii mRCC. Jedná se o antiangiogenní látky cílené na trasu růstového faktoru pro cévní endotelie (VEGF), které zahrnují inhibitory tyrozinázových domén VEGF receptoru jako sunitinib, sorafenib, pazopanib a axitinib, a monoklonální protilátku proti VEGF receptoru – bevacizumab. Na inhibici trasy mTOR jsou zaměřeny temsirolimus a everolimus. Sekvenční léčba, která počítá s postupným podáváním několika různých prostředků, může prodloužit celkové trvání přežití bez progresu (PFS) až přes dva roky, a celkové přežití dokonce ještě déle. Ve druhé linii léčby se nabízí sorafenib, ale i sunitinib a pazopanib po selhání cytokinů, dále everolimus ve druhé až třetí linii léčby po selhání TKI inhibitorů. Zatím jako poslední byl registrován axitinib v druhé linii léčby po selhání cytokinů, TKI, ale i temsirolimu. Po selhání everolimu ve druhé linii je očekáváno potvrzení účinnosti dalších TKI v další linii léčby.

Klíčová slova: metastatický karcinom ledviny, cílená léčba, sekvenční terapie, multikinázové inhibitory, mTOR inhibitory.

Treatment of metastatic renal cell carcinoma in second and further lines

In the era of cytokines, the median survival of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) was on average approximately 10 months. Since the year 2005, we have witnessed major progress in the treatment of mRCC. Currently, a total of seven agents for targeted biological therapy for the treatment of mRCC are registered by the European Medicines Agency (EMA). They are antiangiogenic agents targeted at the pathway of the vascular endothelial growth factor (VEGF), which include tyrosine kinase inhibitors (TKIs) of the VEGF receptor, such as sunitinib, sorafenib, pazopanib, and axitinib, as well as a monoclonal antibody against the VEGF receptor – bevacizumab. Temsirolimus and everolimus are designed to inhibit the mTOR pathway. Sequential therapy, which employs the administration of several different agents in a prescribed sequence, can extend the duration of progression-free survival (PFS) for over two years, and the overall survival even longer. The second line of treatment involves the use of sorafenib, but also sunitinib and pazopanib after failure of cytokines, as well as everolimus in the second or third line of treatment after failure of TKIs or bevacizumab. As yet, axitinib is the last to have been registered in the second line of treatment after failure of cytokines, TKIs as well as temsirolimus. After failure of everolimus in the second line, confirmation of the efficacy of other TKIs in the further line of treatment is expected.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, sequential therapy, multikinase inhibitors, mTOR inhibitors.

Onkologie 2013; 7(4): 202–207

Úvod

V incidenci karcinomu ledviny zaujímá Česká republika 1. místo na světě, vysvětlení této smutné skutečnosti je zatím nejasné. Karcinom ledviny je diagnostikován v České republice ročně u cca 2800 osob a přibližně 1200 na tuto diagnózu umírá (1). Ještě v poměrně nedávné době byla jedinou možností léčby metastatického renálního karcinomu (mRCC) imunoterapie, protože nádory ledvin jsou rezistentní na chemoterapii, ale i léčba cytokiny, jako je interferon alfa (INF- α) nebo interleukin-2 (2), má omezenou účinnost. V éře cytokinů byl medián přežití nemocných s mRCC v průměru přibližně 10 měsíců (3).

Soubor prostředků pro systémovou léčbu pokročilého karcinomu ledviny prošel během posledních 7 let dramatickými změnami a během této doby jsme byli svědky významného pokroku v léčbě mRCC. Od roku 2005 se objevilo na trhu již 7 nových molekul cílené léčby a další čekají na registraci v nejbližší době. Jedná se o antiangiogenní látky cílené na trasu růstového faktoru pro cévní

endotelie (VEGF), které zahrnují inhibitory tyrozinázových domén VEGF receptoru jako sunitinib, sorafenib, pazopanib a axitinib, a monoklonální protilátku proti VEGF receptoru – bevacizumab. Na inhibici trasy mTOR jsou zaměřeny temsirolimus a everolimus. Všechny tyto přípravky byly schváleny pro léčbu renálního karcinomu na základě randomizovaných studií, prováděných převážně u pacientů s konvenčním renálním světlobuněčným karcinomem. V první linii jsou indikovány pro nemocné v dobré a střední prognostické skupině (Tab. 1) sunitinib (Sutent®) (4), bevacizumab (Avastin®) s INF- α (5) nebo nově pazopanib (Votrient®) (6). Pro pacienty se špatnou prognózou je indikován mTOR inhibitor temsirolimus (Torisel®) (7). Použití „cílené“ léčby v první linii vede přibližně ke zdvojnásobení doby do progresu a také celkového přežití (OS) (8, 9). Bohužel v průběhu prvotní léčby vždy dojde dříve či později k rozvoji rezistence a progresi nádorového onemocnění. Vystává tedy otázka, jak v této situaci pokračovat v léčbě. Schéma sekvenční léčby navržené

Escudierem a spol. (10), které počítá s postupným podáváním několika různých prostředků, může prodloužit celkové trvání přežití bez progresu (PFS) až přes dva roky, a celkové přežití dokonce ještě déle. Tato strategie byla již podpořena výsledky randomizovaných studií fáze III a sekvenční cílená léčba ve druhé i dalších liniích představuje základ účinné léčby mRCC.

Druhá linie léčby po selhání cytokinů

Tato situace se stává stále vzácnější, protože bylo prokázáno, že antiangiogenní terapie jako sunitinib nebo kombinace interferonu alfa s bevacizumabem je účinnější než monoterapie interfe-

Tabulka 1. Prognostické faktory metastazujícího onemocnění podle MSKCC

- PS – výkonnostní stav (performance status podle Karnofského) < 80 %
- LDH > 1,5 x horní limit normy
- hemoglobin < dolní limit normy
- korigovaná koncentrace kalcia > 10 mg/dl (2,5 mmol/L)
- doba od diagnózy < 12 měsíců

nem alfa ve smyslu četnosti léčebných odpovědí nebo doby do progresu u nemocných v dobré a střední prognostické skupině, a tedy jsou tyto účinnější postupy většinou první léčbou volby. Vliv takové volby na celkové přežití je již méně zřejmý, protože nemocní s mRCC jsou často léčeni sekvenčně dvěma nebo více liniemi a přežití může zlepšovat každý účinný prostředek. Je známo, že cytokiny mají nejvýraznější efekt u pacientů v dobré prognostické skupině s pouze plicním postižením, a přitom odpověď na léčbu TKI po selhání cytokinů je obdobná, jako u zcela nepředléčených pacientů. V pozdějších liniích mohou mít cytokiny prospěch již stěží, protože s progresí roste celková masa nádoru a dochází k posunu prognostických ukazatelů do méně příznivé skupiny, ale hlavně zcela chybí důkazy založené na klinickém testování, které by prokazovaly účinnost cytokinů po cílené antiangiogenní terapii. Některé odborné autority, jako je například European Association of Urology ve svých Guidelines on renal cell carcinoma z roku 2013 (11), se opět vrací k opatrnému akceptování možnosti volit ve „vybraných“ případech – dobrá prognóza, jen plicní metastázy – v první linii monoterapii interferonem alfa.

Po selhání cytokinů máme jako druhou linii volbu mezi sorafenibem (Nexavar®), pazopanibem (Votrient®), a nově i Axitinibem, registrovaný je pro tuto indikaci též sunitinib (Sutent®).

Druhá linie léčby po selhání antiangiogenní „cílené“ terapie.

Po selhání inhibitorů tyrozin kinázy VEGFR trasy, eventuálně bevacizumabu, je otázkou, zda v další linii pokračovat v sekvenční léčbě jiným TKI, nebo se orientovat na změnu mechanismu účinku a volit mTOR inhibitor. Oba přístupy jsou v současnosti podporovány daty ze studií III. fáze.

V dalším textu budou referovány jednotlivé léčivé prostředky s ohledem na obě výše zmíněné indikace.

Sorafenib

Sorafenib je prvním prostředkem cílené léčby mRCC, který se objevil v klinické praxi. Jde o multikinázový inhibitor, který byl registrován k léčbě mRCC ve druhé linii po selhání cytokinů na podkladě randomizované studie fáze IIb, ve které bylo prokázáno prodloužení doby do progresu oproti placebo (12). V dalším klinickém hodnocení ale nebyla prokázána jeho superiorita proti interferonu alfa a neprosadil se více do první linie, i když v registrační studii byl indikován u 17 % pacientů „pro léčbu cytokiny nevhodných“ a tedy fakticky v první linii. Několik let byl využíván společně se sunitinibem a tyto zkušenosti umožnily de-

finovat strategii sekvenční terapie. Na základě své registrace v druhé linii léčby po cytokinech byl zařazen jako referenční prostředek ve dvou klinických studiích testujících novou možnost ve druhé linii léčby a výsledky přinášejí nový pohled a určitou renezanci v užití sorafenibu.

V randomizované studii fáze III s akronymem AXIS (13) byla srovnávána účinnost a bezpečnost axitinibu oproti sorafenibu u nemocných s mRCC, kteří měli progresi po úvodní systémové léčbě, a to buď cytokiny nebo sunitinibem. Medián přežití bez progresu (PFS) byl delší při léčbě axitinibem – 6,7 měsíce, než se sorafenibem – 4,7 měsíce, a tento rozdíl byl statisticky významný (hazard ratio (HR) 0,665, 95 % bezpečnostní interval (CI) 0,544–0,812, jednostranné $p < 0,0001$). U pacientů léčených v první linii cytokiny byl zjištěn PFS 12 měsíců pro axitinib a 6,5 měsíce pro sorafenib (HR 0,464, 95 % CI 0,318 – 0,676, $p < 0,0001$). V případě léčby první linie sunitinibem byl v druhé linii PFS u axitinibu 4,8 měsíce a u sorafenibu 3,4 měsíce (HR 0,741, 95 % CI 0,573–0,958, $p = 0,0107$) (13). Nicméně později publikovaná analýza celkového přežití prokázala, že nejsou statisticky významné rozdíly v přežití, medián celkového přežití (OS) byl 20,1 měsíce s axitinibem a 19,2 měsíce se sorafenibem (HR 0,969, 95 % CI 0,800–1,174; jednostranné $p = 0,3744$) (14). Podrobněji viz odstavec „Axitinib“.

Druhá randomizovaná studie, ve které měl sorafenib roli komparátoru s mTOR inhibitorem temsirolimem, má akronym INTROSECT, její výsledky byly prezentovány na ESMO konferenci 2012 a jsou k dispozici na webu www.clinicaltrials.gov. Jde o první studii fáze III, přímo porovnávající TK inhibitor a mTOR inhibitor. V této studii bylo zařazeno 511 pacientů s mRCC k léčbě druhé linii po selhání sunitinibu. Doba do progresu onemocnění byla 4,8 měsíce s temsirolimem a 3,91 měsíce se sorafenibem (rozdíl nevýznamný) a celkové přežití – od randomizace ke druhé linii – bylo významně delší v rameni se sorafenibem 16,64 měsíce vs. 12,27 měsíce. Temsirolimus neprokával superioritu ve druhé linii léčby mRCC po selhání sunitinibu. Je otázka, zda se tyto výsledky promítnou do změny ve využívání sorafenibu, který má stále registraci do druhé linie po selhání cytokinů, nebo u nemocných pro léčbu cytokiny nevhodných.

Pazopanib

Pazopanib byl registrován FDA a EMA na podkladě diskontinuální studie fáze II a randomizované studie fáze III pro léčbu pokročilého renálního karcinomu (6) k léčbě pacientů v dobré a střední prognostické skupině, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilé onemocnění. Nově byla potvrzena jeho ekvivalentní účinnost

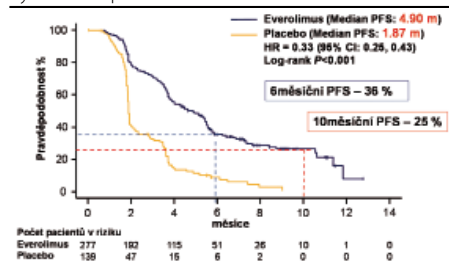
a lepší tolerance v první linii oproti sunitinibu (COMPARZ, PISCES), ale indikaci pro druhou linii po selhání TKI nebo bevacizumabu nemá.

Everolimus

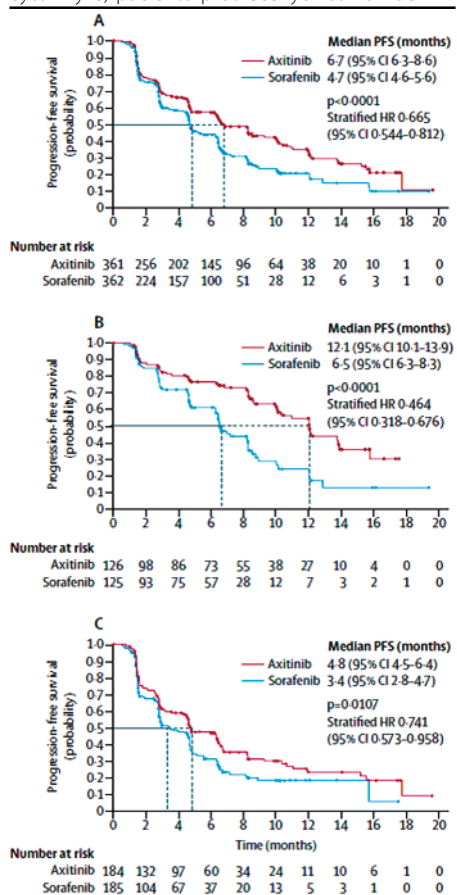
Everolimus je nízkomolekulárním inhibitorem mTOR-kinázy, podává se v obvyklé dávce 10 mg perorálně jedenkrát denně. Na základě výsledků studie fáze II, která prokázala velmi dobrou účinnost i toleranci, byla realizována randomizovaná multicentrická studie fáze III (RECORD-1). Studie RECORD-1 (15) byla dvojité slepá, placebem kontrolovaná s uspořádáním 2:1, tj. 2/3 pacientů dostávaly účinnou látku a 1/3 placebo. Klíčovými vstupními kritérii byl mRCC se světlobuněčnou složkou a měřitelná léze onemocnění, které progredovalo po předchozí léčbě sunitinibem, sorafenibem nebo oběma. Pacienti byli též předléčení bevacizumabem (9%) nebo cytokiny (51 % interferonem alfa, 22 % interleukinem-2). Primárním cílem studie byl PFS, z etických důvodů byl pacientům progredujícím na placebo umožněn přechod do větve s aktivní léčbou (crossover design), což mělo samozřejmě nepříznivé důsledky na možnost statistického vyhodnocení vlivu na léčbu na OS.

PFS při léčbě everolimem činil 4,9 měsíce, zatímco na placebo pouze 1,9 měsíce – rozdíl byl statisticky i klinicky významný (obrázek 1). Rozdíl v OS nebyl prokázán, ale toto zjištění není nikterak překvapující vzhledem k tomu, že zhruba 80 % pacientů dostalo po progresi na placebo aktivní léčbu everolimem. Nicméně matematický model korigující zkreslení v důsledku crossover designu naznačuje pravděpodobnost významně delšího přežití u pacientů užívajících everolimus. Léčba měla též vliv na kvalitu života pacientů, jejich celkový výkonnostní stav a příznivě ovlivnila symptomy onemocnění. Účinnost byla prokázána u všech sledovaných podskupin, včetně starších pacientů a pacientů s vysokým rizikem, kde obvykle bývá účinnost nižší a tolerance léčby horší. Signifikanční účinnost byla prokázána po předchozí léčbě jedním TKI i dvěma TKI, nicméně účinnost po jednom TKI byla vyšší (PFS 5,4 měsíce na everolimu vs. 1,9 měsíce na placebo po jednom TKI; PFS 3,8 měsíce na everolimu vs. 1,9 měsíce na placebo po dvou TKI). V této studii většina pacientů dostávala před randomizací postupně několik prostředků, pouze 1. linii léčby sunitinibem nebo sorafenibem podstoupilo méně než 5 % pacientů, navíc 26 % nemocných léčených everolimem mělo v předchozí léčbě sunitinib i sorafenib (15). Tato fakta podporují používání everolimu v druhé linii, ale i v dalších liniích léčby – více pacientů bylo předléčeno třemi nebo dokonce čtyřmi liniemi (interferon – bevacizumab – sunitinib – sorafenib), než těch, kteří byli

Obrázek 1. RECORD-1 – výsledky: Statisticky významné prodloužení PFS



Obrázek 2. Studie AXIS – křivky přežití bez progresce (PFS) A) všech pacientů B) pacientů předléčených cytokiny C) pacientů předléčených sunitinibem



předléčení jen 1. linií. Preskripční omezení SÚKL u pro předpis everolimu na maximálně 3. linii včetně cytokinů nemá v této hlavní registrační studii žádnou oporu.

Profil nežádoucích účinků je velice příznivý, nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně jsou vzácné (objevily se cca ve 2–3%). V průběhu léčby je třeba sledovat pacienty s ohledem na možný rozvoj neinfekční pneumonitidy. Poměrně častým nežádoucím účinkem jsou slizniční komplikace dutiny ústní, které bývají obvykle mírného stupně. Byla zaznamenána jen mírná hematologická toxicita.

Závěrem lze shrnout, že studie RECORD-1 prokázala pro everolimus více než dvojnásobné prodloužení doby do progresce onemocnění oproti placebo a dochází ke snížení rizika progresce o 67%. Dostupnost Afinitoru v České republice

je již plně zajištěna. Afinitor je určen k podávání v komplexních onkologických centrech a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění po selhání TKI ve 2. nebo maximálně 3. linii léčby.

Axitinib

Axitinib je účinný selektivní inhibitor druhé generace, který blokuje receptory pro VEGF již ve velice nízkých (subnanomolárních) koncentracích. Relativní účinnost axitinibu je 50–450× větší než inhibiční účinnost přípravků první generace. Navíc látky první generace blokují také jiné terče, jako receptory pro PDGF (platelet-derived growth factor), b-RAF, KIT a FLT-3 (16), které nejsou významněji inhibovány axitinibem. Tyto aktivity inhibitorů první generace mohly přispět k jejich vedlejším účinkům a předpokládá se, že více specifické inhibitory, jako je axitinib, by mohly mít příznivější terapeutické rozmezí.

Výsledky studií fáze II s axitinibem byly velmi nadějné, např. u pacientů refrakterních k sorafenibu byla axitinibem navozena četnost léčebných odpovědí 23% s mediánem přežití bez progresce 7,4 měsíce (17), což nasvědčovalo, že axitinib by mohl být účinnou terapií 2. linie u nemocných s pokročilým renálním karcinomem. Proto byla navržena randomizovaná studie fáze III s akronymem AXIS, porovnávající účinnost a bezpečnost axitinibu oproti sorafenibu u nemocných s pokročilým nádorem ledvin, kteří měli progresi po úvodní systémové léčbě.

Do studie mohli být zařazeni pacienti s ověřeným karcinomem ledviny obsahujícím světlobuněčnou komponentu, kteří měli progresi při léčbě obsahující sunitinib nebo bevacizumab s interferonem alfa nebo temsirolimus nebo cytokiny. Po stratifikaci podle výkonnostního stavu a typu předchozí léčby byla provedena randomizace v poměru 1:1 pro užívání axitinibu 5 mg 2× denně nebo sorafenibu 400 mg 2× denně, obě per os. Dávka axitinibu mohla být zvýšena na 7 mg a posléze až na 10 mg 2× denně, pokud se neobjevila hypertenze nebo jiná nežádoucí reakce stupně toxicity 2 a více. Naopak redukce dávky v případě nežádoucích účinků byla povolena na nejnížší dávku 2 mg 2× denně. Výsledky této studie byly publikovány v roce 2011 v časopise Lancet (13). Primárním výstupem studie byl PFS, celkově bylo do studie zařazeno 723 pacientů, z nichž 361 mělo náhodně přiřazenou léčbu axitinibem a 362 nemocných léčbu sorafenibem. Předchozí léčbou byl u 389 (54%) pacientů sunitinib, u 251 (35%) cytokiny, 59 (8%) nemocných mělo bevacizumab a 24 (3%) pacientů temsirolimus. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 a 4 byl průjem

(11%), hypertenze (17%) a únava (10%) v rameni s axitinibem a průjem (8%), reakce dlaň-chodidlo (17%) a hypertenze (12%) v rameni se sorafenibem. Navýšení dávky axitinibu nad 5 mg 2× denně bylo možné u 37% nemocných. U axitinibu bylo častěji zjištěno zvýšení hladiny TSH (32%), oproti sorafenibu (11%), což bylo kompenzováno substitucí.

Medián přežití bez progresce byl delší při léčbě axitinibem – 6,7 měsíce, než se sorafenibem – 4,7 měsíce, a tento rozdíl byl statisticky významný (HR 0,665, 95% CI 0,544–0,812, jednostranné $p < 0,0001$). U pacientů léčených v první linii cytokiny byl zjištěn PFS 12 měsíců pro axitinib a 6,5 měsíce pro sorafenib. (HR 0,464 [95% CI 0,318–0,676], $p < 0,0001$).

V případě léčby první linie sunitinibem byl v druhé linii PFS u axitinibu 4,8 měsíce a u sorafenibu 3,4 měsíce (HR 0,741/95% CI 0,573–0,958/ $p = 0,0107$) (obrázek 2). Dodatečná podskupinová analýza podle věku, pohlaví, rizikových kategorií a oblastí prokázala konzistentní výhodu léčby axitinibem. Četnost objektivních odpovědí byla 19% u axitinibu a 9% u sorafenibu ($p = 0,0001$).

Později publikovaná analýza celkového přežití (14) prokázala medián OS 20,1 měsíce (95% CI 16,7–23,4) s axitinibem a 19,2 měsíce (17,5–22,3) se sorafenibem ([HR] 0,969, 95% CI 0,800–1,174; jednostranné $p = 0,3744$). V post-hoc analýze bylo zjištěno, že medián OS byl delší u nemocných, kteří měli diastolický krevní tlak vyšší než 90 mm Hg, oproti skupině s diastolickým TK pod 90 mm Hg: 20,7 měsíce (95% CI 18,4–24,6) versus 12,9 měsíce (10,1–20,4) ve skupině s axitinibem ($p = 0,0116$), a 20,2 měsíce (17,1–32,0) versus 14,8 měsíce (12,0–17,7) ve skupině se sorafenibem ($p = 0,002$).

Axitinib je nová léčebná možnost pro 2. linii terapie pokročilého karcinomu ledvin, a to jak po selhání cytokinů, tak po léčbě tyrozinkinázovým inhibitorem. Od 1. září 2013 je preparát zařazen do seznamu hrazených léků SÚKL.

Kritéria výběru léčby

V současné době je tedy registrováno Evropskou lékovou agenturou EMA 7 prostředků cílené biologické léčby pro terapii mRCC, a to v první linii sunitinib, pazopanib a kombinace bevacizumab/INFa pro nemocné v dobré a střední prognostické skupině, temsirolimus v první linii u nemocných ve skupině se špatnou prognózou. Ve druhé linii se nabízí sorafenib, ale i sunitinib a pazopanib po selhání cytokinů a everolimus ve druhé až třetí linii léčby po selhání TKI inhibitorů, zatím jako poslední byl registrován axitinib v druhé linii léčby po selhání cytokinů, TKI, ale i temsirolimu (tabulka 2).

Tabulka 2. Klíčové studie účinnosti cílené terapie

Ref	Počet	Léčba	Indikace	Účinnost
(4)	750	IFN vs. sunitinib	1. linie	Median PFS (m): 5 IFN vs 11 sunitinib ($p < 0,000001$) OS (m) 21,8 IFN vs. 26,4 sunitinib ($p = 0,051$)
(7)	626	Tem vs. IFN vs Tem + IFN	1. linie	Medián OS (m) 10,9 Tem vs. 7,3 IFN ($p = 0,008$)
(5)	649	Bev + IFN vs. IFN	1. linie	Median PFS (m) 10,2 Bev + IFN vs. 5,4 IFN ($p < 0,0001$) OS (m) 23,3 Bev + IFN vs. 21,3 IFN ($p = 0,129$)
(12)	903	Sorafenib vs. placebo	2. linie (po INF)	Median PFS (m) 5,5 sorafenib vs. 2,8 placebo ($p < 0,01$)
(6)	435	Pazopanib vs. placebo	1./2. linie	Median PFS (m) 9,2 pazopanib vs. 4,2 placebo
(15)	410	Everolimus vs. placebo	2. linie (po TKI)	Median PFS (m) 4,0 everolimus vs. 1,9 placebo
ND	1 110	Sunitinib vs. pazopanib	1. linie	Medián PFS (m) 9,5 sunitinib vs. 8,4 pazopanib (HR 1,047, 95 % CI 0,898–1,22)
(13)	389	Axitinib vs. sorafenib	2. linie (po TKI)	Medián PFS (m) 4,8 axitinib vs. 3,4 sorafenib ($p = 0,0107$)

Ref: reference, IFN: interferon, PFS: progresion free survival, m: měsíc, OS: overall survival, Tem: temsirolimus, Bev: bevacizumab, vs: versus

Při výběru léčby je kromě prognostické skupiny (tabulka 1) pacienta vhodné se také řídit jeho celkovým stavem, věkem a přidruženými chorobami. Bohužel dosud existují jen velmi slabé důkazy, které by předpovídaly účinnost některého z nabízených prostředků.

Hlavním terapeutickým dilematem je, zda po selhání cílené léčby 1. linie nasazovat mTOR inhibitor, nebo volit sekvenci TKI-TKI. Poměrně robustní nerandomizované retrospektivní studie prokazují, že sekvencí TKI lze dosáhnout celkové doby do progresu kolem 18 měsíců bez ohledu na pořadí léčiv (sunitinib a sorafenib) (18), ale sorafenib nemá indikaci do 2. linie po selhání TKI/bevacizumabu v 1. linii.

Dále se nabízí se otázka, jak postupovat v sekvenční léčbě mRCC po selhání léčby na everolimu. Odpověď na tuto otázku přinesou až výsledky dalších randomizovaných studií, například randomizovaná studie léčby sorafenib versus dovitinib, nový multikinázový inhibitor, po selhání everolimu a sunitinibu, která byla uspořádána na základě retrospektivních dat naznačujících, že TKI by si mohly zachovávat svou

účinnost i po selhání předchozí léčby na everolimu podaném po prvoliniové léčbě TKI.

U nemocných s progresí po tyrozinkinázovém inhibitoru a everolimu je i nyní možno zvážit další linii léčby některým dosud nepoužitým TKI, je ale nutno získat souhlas s úhradou od příslušné zdravotní pojišťovny.

Literatura

- Novotvary 2009 ČR, ÚZIS ČR, NOR ČR 2013, str. 86–103.
- Rini BI. Metastatic renal cell carcinoma: many treatment options, one patient. J Clin Oncol 2009; 27: 3225–34.
- Motzer R, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17: 2530–2540.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115–24.
- 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.
- 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.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 2271–2281.

8. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol 2010; 28: 2144–2150.

9. Motzer R, Hutson T, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27: 3584–3590.

10. Escudier B, Goupil M, Massard C, Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. Cancer 2009; 115(10 Suppl.): 2321–2326.

11. Ljungberg B (chair), Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma 2013, pp.44. European Association of Urology, www.uroweb.org/guidelines/online

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

13. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 378: 1931–1939.

14. Michaelson M, Rini BI, Escudier BJ, et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. J Clin Oncol 30, 2012; (suppl; abstr 4546).

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

16. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. Mol Cancer Ther 2003; 2: 471–478.

17. Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27: 4462–4468.

18. Büchler T, Klapka R, Melichar et al. Sunitinib followed by sorafenib or vice versa for metastatic renal cell carcinoma—data from the Czech registry. Ann Oncol. 2012 Feb; 23(2): 395–401. Epub 2011 May 2.

Článek přijat redakcí: 21. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 20. 8. 2013

MUDr. Milada Zemanová, Ph. D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
milada.zemanova@vfn.cz