

# Cílená léčba metastatického renálního karcinomu, možnosti sekvenční léčby: současný pohled

Alexandr Poprach<sup>1</sup>, Tomáš Büchler<sup>2</sup>, Radek Lakomý<sup>1</sup>, Jiří Tomášek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika komplexní onkologické péče, Masarykova univerzita v Brně, LF a Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Lokálně pokročilý inoperabilní či metastatický renální karcinom (metastatic renal cell carcinoma, mRCC) patří i přes pokroky v onkologické léčbě stále mezi nevléčitelná onemocnění. V současné době máme v České republice sedm účinných preparátů používaných v rámci paliativní léčby. V rámci první linie paliativní léčby je možné použít sunitinib, pazopanib, temsirolimus a bevacizumab s interferonem  $\alpha$ , v rámci druhé linie pak everolimus, axitinib či sorafenib (v určitých případech i sunitinib). Everolimus je taktéž možno podat i v třetí linii paliativní cílené léčby. Výběr konkrétního léku do první linie je podmíněn jak výsledky velkých prospektivních randomizovaných studií, tak i klinickým stavem pacienta a terapeutickým záměrem. Ve druhé a vyšší linii paliativní léčby nejsou doporučené léčebné postupy jednoznačné, i když máme randomizované prospektivní a retrospektivní studie, jejichž výsledky nám do jisté míry pomáhají v indikaci cíleného preparátu na „míru pacienta“. Sekvenční léčba mRCC však i v dnešní době patří mezi velmi kontroverzní témata v klinické onkologii.

**Klíčová slova:** cílená terapie, renální karcinom, sekvenční léčba.

## Targeted therapy of metastatic renal cell carcinoma and treatment sequences: a current view

Advanced or metastatic inoperable renal cell carcinoma (mRCC) remains an incurable disease despite significant advances in systemic treatment. Currently, there are seven targeted agents available in the Czech Republic. Sunitinib, pazopanib, temsirolimus, or bevacizumab/interferon- $\alpha$  can be used as first-line therapy, everolimus, axitinib, sorafenib, or (in selected patients) sunitinib can be used in the second line. Everolimus can also be used for third-line treatment. The choice of a first-line targeted agent is influenced by results of prospective randomised clinical trials as well as clinical status of the patient and therapeutic intent. Recommendations for second- and third-line therapy contain many areas of uncertainty although there are some randomised and non-randomised studies that have provided guidance into optimal treatment selection. Nevertheless, sequential therapy of mRCC remains hotly debated in the oncology community.

**Key words:** targeted therapy, renal cell carcinoma, sequential treatment.

Onkologie 2014; 8(2): 80–85

## Úvod

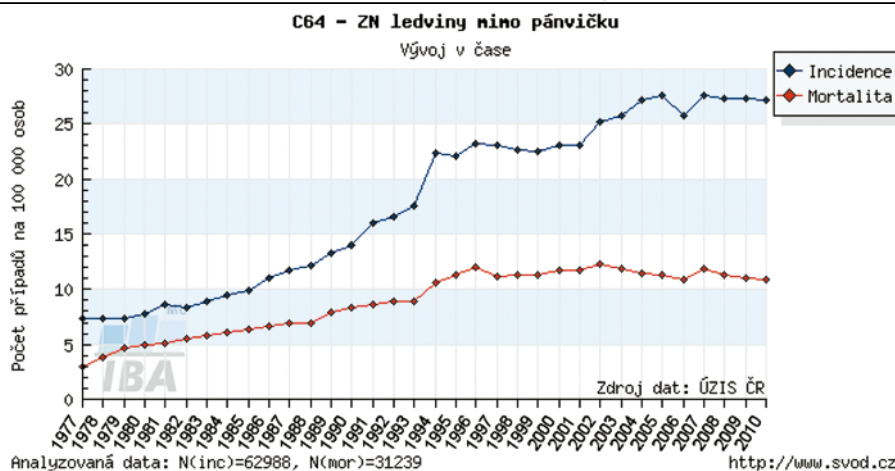
Incidence a mortalita karcinomu ledviny jsou v České republice jedny z nejvyšších na světě. V roce 2010 byla incidence v České republice 27,12 na 100 000 obyvatel a mortalita 10,97 na 100 000 obyvatel. Křivka incidence karcinomu ledviny v ČR v posledních 10 letech vykazovala pozvolný nárůst, od roku 2007 do roku 2009 má křivka spíše stacionární charakter. Mortalita v posledních 10 letech naopak mírně klesá (obrázek 1) (1).

Jedinou možností na úplné vyléčení pacientů přináší radikální chirurgický výkon provedený na pracovišti s dostatečnými zkušenostmi. Pokud je renální karcinom (renal cell carcinoma, RCC) pro lokální pokročilost či vzdálenou diseminaci inoperabilní, jsou šance na úplné vyléčení minimální, veškerá léčba je pak paliativní. V současné době máme v České republice sedm cílených preparátů používaných k léčbě pacientů s metastatickým renálním karcinomem (metastatic

renal cell carcinoma, mRCC). Můžeme je rozdělit do dvou skupin. Do první skupiny řadíme léky ovlivňující určité části signální dráhy vaskulárního endotelového růstového faktoru (vascular endothelial growth factor, VEGF), jedná se o nejřůz-

nější multikinázové inhibitory (nejčastěji tyrozin-kinázové inhibitory, TKI) – sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib a dále sem řadíme protilátku proti VEGF (bevacizumab). Do druhé skupiny pak patří inhibitory dráhy mTOR (mammalian

**Obrázek 1.** Incidence a mortalita renálního karcinomu v České republice



**Tabulka 1.** Rozdělení pacientů do prognostických skupin dle počtu rizikových faktorů (2)

| Jednotlivé rizikové faktory |  |
|-----------------------------|--|
| ■                           | LDH > 1,5 násobek horní hranice normy                    |
| ■                           | hemoglobin < dolní hranice normy                         |
| ■                           | Karnofský index < 80%                                    |
| ■                           | sérové kalcium > 2,5 mmol/l                              |
| ■                           | 2 a více postižené orgány metastázami                    |
| ■                           | interval > 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby |
| Počet rizikových faktorů    | Prognostická skupina                                     |
| 0                           | dobrá  |
| 1–2                         | střední  |
| 3 a více                    | špatná   |

target of rapamycin, mTOR) – everolimus a temsirolimus. V první linii paliativní léčby jsou pro pacienty v dobré či střední prognostické skupině indikovány: sunitinib, pazopanib a bevacizumab + interferon  $\alpha$  (rizikové faktory a prognostické skupiny – tabulka 1, modifikace Motzerových kritérií) (2). Výběr konkrétního léku do první linie je podmíněn jak výsledky velkých prospektivních randomizovaných studií, tak i klinickým stavem pacienta a terapeutickým záměrem. Pro pacienty ve špatné prognostické skupině je pak možné podání temsirolimu (tabulka 1). Ve druhé linii jsou indikovány axitinib, everolimus, sorafenib a sunitinib. Everolimus je indikován též ve třetí linii paliativní cílené léčby. Určitou pomoc, který z těchto preparátů můžeme použít, nabízí závěry dvou prospektivních randomizovaných studií a pak řada retrospektivních studií. Nicméně výsledky těchto studií jsou diskutabilní a přináší řadu kontroverzí, největší z nich pak představuje indikace cíleného preparátu po selhání TKI. Je výhodnější jiný TKI či mTOR inhibitor (everolimus)? A jaký preparát pak použít do třetí linie, pokud je pacient v dobrém stavu? Není lepší takového pacienta jen sledovat, protože má biologicky méně agresivní onemocnění? V budoucnu se netrpělivě očekávají výsledky prospektivních studií zkoumajících nejruznější sekvence léčby (SWITCH 1 a 2), tyto však zkoumají sekvenci TKI→TKI. Máme poměrně málo prospektivních randomizovaných studií porovnávajících sekvence TKI→TKI proti TKI→mTOR, dostatečně silné prospektivní studie zkoumající sekvenci TKI→TKI→mTOR proti TKI→mTOR→TKI nelze v blízké budoucnosti očekávat. Na tomto místě je třeba zdůraznit, že indikace podání cílené léčby je též limitována plátcí zdravotní péče.

### První linie paliativní terapie

V současné době máme v České republice 4 preparáty, které můžeme použít v první linii

paliativní cílené terapie u mRCC-sunitinib, pazopanib, bevacizumab s interferonem  $\alpha$  a temsirolimus.

Největší zkušenosti jsou se sunitinibem (Sun), který patří mezi multityrozinkinázové inhibitory (TKI). Do terapie byl schválen na základě randomizované prospektivní studie srovnávající sunitinib proti interferonu  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) u nepředléčených pacientů s mRCC (750 pacientů). Většina pacientů (90%) patřila mezi dobrou a střední prognostickou skupinu dle Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Primárním cílem bylo prokázat zlepšení přežití bez progresu (progression-free survival, PFS), sekundárním pak zlepšení celkového přežití (overall survival, OS). Medián PFS byl 11 měsíců u sunitinibu proti 5,7 měsícům u IFN- $\alpha$  ( $p < 0,0001$ ), medián OS pak 26,4 měsíce, respektive 21,8 měsíce (statisticky hraničně významný rozdíl,  $p = 0,051$ ). Hraničně významný rozdíl v OS byl způsoben povoleným překřížením (cross-over) progredujících pacientů z ramene IFN- $\alpha$  do ramene se sunitinibem. Počet odpovědí (response-rate, RR; to je součet kompletní remise a parciální regrese, CR a PR) dosáhl v rameni se sunitinibem 31%, kontrola onemocnění (disease control rate, DCR; to je součet CR+PR+SD-stable disease, stabilizace onemocnění) pak byla zaznamenána u 79% pacientů. V rameni s IFN- $\alpha$  byl zaznamenán RR 6%. Zajímavá byla následná analýza studie zohledňující pacienty, kteří nedostali po ukončení studie žádnou další léčbu, ani nedošlo k cross-overu (193 pacientů v rameni se sunitinibem a 162 pacientů s IFN- $\alpha$ ). Rozdíl v OS byl již statisticky významný (medián OS u sunitinibu 28,1 versus 14,1 měsíců u IFN- $\alpha$ ,  $p = 0,003$ ) (3). Na základě těchto dat je sunitinib indikován do první linie u pacientů s mRCC s dobrou nebo střední prognózou, není vyloučeno ani předchozí podání cytokinů (na základě několika studií).

Pazopanib (Paz) je dalším TKI, který je indikován pro nepředléčené pacienty s mRCC v dobré nebo střední rizikové skupině, ani u tohoto preparátu není vyloučeno předchozí podání cytokinů. Tato indikace vzešla z randomizované studie III. fáze srovnávající pazopanib proti placebo u nepředléčených pacientů či pacientů progredujících na cytokinech. Medián PFS u nepředléčených pacientů byl u pazopanibu 11,1 měsíce, u placebo pak 2,8 měsíce, u všech pacientů pak 9,2 versus 4,2 měsíce, rozdíly byly statisticky významné. Mediány OS nebyly statisticky významné opět pro velký počet pacientů, u kterých byl povolen cross-over či dostali-li jinou následnou medikaci po progresi na placebo (22,9 u pazopanibu vs. 20,5 měsíce u placebo)

(4, 5). V současné době máme k dispozici výsledky dvou prospektivních studií srovnávajících sunitinib a pazopanib u nepředléčených pacientů s mRCC. Jedná se o COMPARZ a PISCES. Ve studii COMPARZ byli pacienti randomizováni do dvou ramen dle podaného preparátu (sunitinib proti pazopanibu), ve studii bylo prokázáno, že pazopanib není proti sunitinibu non-inferiorní (ohledně PFS, OS a RR) a je výhodnější z hlediska některých parametrů toxicity a subjektivní tolerance. Na výsledky této studie je nutno pohlížet opatrně z mnoha důvodů. Výsledky mohou být ovlivněny přiřazením téměř dvou stovek pacientů z Asie ze studie fáze II. Je však obecně známo, že u asijských pacientů je tolerance léčby sunitinibem horší ve srovnání s populací neasijskou. Dále pokud se zhodnotily výsledky pacientů, u kterých nedošlo k porušení protokolu studie (per protocol analysis), nebyla non-inferiorita pazopanibu již prokázána (6). A na závěr jsou zajímavé též doby hodnocení kvality života (den 28 podání sunitinibu – tedy v době nahromadění možných nežádoucích účinků) a doba hodnocení léčebné odpovědi (konec 2týdenní pauzy sunitinibu, tedy doba, kdy je nejhorší šance na odpověď na tento lék). PISCES byla studií srovnávající pazopanib a sunitinib, její design byl taktéž zajímavý. Pacienti v první fázi studie nevěděli, jaký lék dostávají, ve druhé fázi si pak sami mohli vybrat (dle tolerance, kterou ale hodnotili opět v 28. den terapie), který preparát preferují. I zde byla prokázána lepší subjektivní tolerance pazopanibu při podobné účinnosti jako má sunitinib (7).

Bevacizumab (Bev) je monoklonální humanizovaná protilátka proti VEGF. Je indikován společně s IFN- $\alpha$  u nepředléčených pacientů s mRCC v dobré nebo střední prognostické skupině. Schválení této indikace bylo založeno na výsledcích dvou randomizovaných studií porovnávajících Bev+IFN- $\alpha$  proti IFN- $\alpha$ , mediány PFS byly statisticky významné (10,2 a 8,4 měsíce proti 5,4 a 4,9 měsíce), rozdíly v OS však nedosáhly statistické významnosti (23,3 a 18,3 vs. 21,3 a 17,4 měsíce) (8, 9). Zajímavé výsledky přinesla studie II. fáze TORAVA srovnávající Bev+IFN- $\alpha$  proti temsirolimu+Bev a samotnému sunitinibu, medián PFS byl nejdelší v rameni s Bev+IFN- $\alpha$  (16,8 měsíce), ve zbylých ramenech byly mediány 8,2 měsíce. Výsledky OS nejsou zatím ještě definitivní pro probíhající follow-up, ale i zde se zdá, že Bev+IFN- $\alpha$  je superiority.

Posledním cíleným preparátem je temsirolimus (Tem), patříci mezi mTOR inhibitory, který má, kromě antiproliferačního účinku, též účinek myelosupresivní. Je indikován u pacientů

ve špatné prognostické skupině a to opět na základě studie III. fáze srovnávající temsirolimus proti IFN- $\alpha$ . Pacienti v této skupině jsou často ve velmi špatném stavu, jejich onemocnění bývá velmi agresivní, přesto tento preparát významně prodloužil PFS a OS (5,6 proti 3,2 měsíce, 10,9 proti 7,3 měsíce) (10).

Existuje tedy řada preparátů pro první linii cílené léčby u pacientů s mRCC. Jak ale zvolit ten správný? Dle naší klinické praxe je nesmírně důležité vzít v úvahu následující faktory: klinický stav pacienta, jeho biologický věk a komorbidita, prognostickou skupinu, typ karcinomu, cíl terapie, profil nežádoucích účinků preparátu a způsob jeho podání. U pacienta mladšího s rozsáhlým postižením nebo potencionálně operabilními metastázami, kde máme za cíl co nejrychlejší a největší redukci nádorové hmoty nejčastěji volíme sunitinib. Pro starší pacienty nebo pro pacienty s mnoha komorbiditami a s méně rozsáhlým metastatickým postižením bychom spíše indikovali pazopanib, je totiž lépe snášen a profil nežádoucích účinků je příznivější ve srovnání se sunitinibem (hepatotoxicita pazopanibu je dle našeho názoru relativně dobře ovlivnitelná redukcí dávky pazopanibu při bedlivé monitoraci jaterního souboru). Musíme totiž vzít v úvahu, že onemocnění je téměř vždy nevléčitelné a pro pacienta je důležité jak prodloužení života, tak i jeho kvalita. Bev+IFN- $\alpha$  pak zvažujeme u pacientů asymptomatických či jen s mírnými symptomy onemocnění, s metastázami pouze v plicích, bez postižení jater a skeletu a dominantně se světlebuněčným karcinomem. Zřejmou nevýhodou kombinace Bev+IFN- $\alpha$  je pak nutnost nitrožilního (Bev) respektive podkožního (IFN- $\alpha$ ) podání. U pacientů ve špatné prognostické skupině pak volíme temsirolimus. Otázkou je, jakou léčbu zvolit u pacientů s nesvětlebuněčným renálním karcinomem. Z již ukončených a některých právě probíhajících studií vyplývá následující:

obecně jsou u nesvětlebuněčných karcinomů účinné mTOR inhibitory (studie INTORSECT, RECORD-3 a další), není vyloučena léčba sunitinibem (studie RECORD-3 a další), u papilárního karcinomu by mohl být účinný everolimus (studie RAPTOR).

Sarkomatoidní RCC není samostatným histologickým typem, ale anaplastickou variantou světlebuněčného nebo nesvětlebuněčného histologie. U sarkomatoidního typu RCC jsou většinou TKI či mTOR inhibitory neúčinné, není chybou podání konvenčních cytostatik, například an-

tracyklinů a/nebo oxazofosforinů (ifosfamid, cyklofosfamid).

### Druhá linie paliativní léčby

Skupina pacientů s mRCC, u nichž zvažujeme druhou linii paliativní systémové léčby, je dosti různorodá. Historicky zde máme stále pacienty s anamnézou léčby IFN- $\alpha$  či méně často IL-2, dále se jedná o pacienty po léčbě sunitinibem, sorafenibem, pazopanibem, bevacizumabem a někdy i po léčbě temsirolimem. Klinické rozhodování o dalším postupu u konkrétního pacienta je pak ovlivněno jak výsledky studií, tak i typem předchozího podaného preparátu, včetně zaznamenané odpovědi na lék a případně i výskytem nežádoucích účinků. Pokud můžeme zobecnovat, dominuje u TKI z nežádoucích účinků arteriální hypertenze, kožní toxicita, mukositida, průjem a kardiovaskulární toxicita, u mTOR inhibitorů pak poruchy metabolismu (hyperglykemie, hyperlipidemie), imunosuprese a plicní toxicita (neinfekční pneumonitida). Z řady studií víme, že druhou linii paliativní léčby dostane jen přibližně 50 % pacientů s mRCC (RECORD-3 a další).

V současné době máme k dispozici dva preparáty, které je možné podat po selhání TKI, a to na základě prospektivních randomizovaných studií.

Everolimus je historicky starším preparátem užívaným v této indikaci u pacientů s mRCC. Jeho účinnost byla srovnávána s placebem ve studii RECORD-1 u pacientů po selhání sunitinibu a/nebo sorafenibu, někteří pacienti byli navíc předléceni ještě jinou léčbou (imunoterapií, chemoterapií nebo hormonoterapií). Jednalo se tedy o pacienty, kteří dostávali studiovou léčbu v rámci druhé (21 % pacientů), třetí (34 % pacientů), čtvrté (25 % pacientů) nebo dokonce i páté linie paliativní léčby (20 % pacientů). Everolimus v této studii prokázal svoji účinnost u vysoce předlécených pacientů. Mediány PFS byly po předlécení jedním TKI 5,4 měsíce, po dvou TKI pak 4,0 měsíce, výsledky byly statisticky významné. Signifikantní rozdíly v mediánech OS nebyly dosaženy pro předem dovolený přechod pacientů z ramene s placebem po progresi do ramene s everolimem. Medián PFS u pacientů předlécených jen sunitinibem byl 4,6 měsíce (11). Na základě této studie je everolimus indikován pro pacienty s mRCC do druhé či třetí linie paliativní léčby.

Novějším preparátem je pak axitinib patřící mezi TKI tzv. „druhé generace“. Jeho podání je možné na základě registrační studie III. fáze AXIS. Jednalo se o studii srovnávající axitinib

proti sorafenibu u pacientů po selhání léčby především sunitinibem nebo cytokiny, v menšině byli pacienti po selhání léčby bevacizumabem s IFN- $\alpha$  a temsirolimem. Medián PFS byl v rameni s axitinibem 6,7 měsíce, v rameni se sorafenibem pak 4,7 měsíce ( $p < 0,0001$ ). U pacientů předlécených cytokiny pak tyto mediány byly 12,1 a 6,5 měsíce, u pacientů po selhání léčby sunitinibem pak 4,8 a 3,4 měsíce. Důvod zkrácení PFS u pacientů ve skupině po sunitinibu ve srovnání s pacienty po cytokinech není znám, není však vyloučena zkřížená rezistence na TKI sunitinib a axitinib. V této studii nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v mediánech OS, v axitinibové skupině dosáhl medián OS 20,1 měsíce, v sorafenibové pak 19,1 měsíce ( $p = 0,37$ ). Nezávislým prediktorem prodlouženého OS byl výskyt diastolické hypertenze, a to v obou ramenech studie (12). V České republice je tedy axitinib indikován a schválen pro pacienty ve druhé linii po selhání sunitinibu, jeho podání probíhá zatím v režimu VILP (vysoce inovativní léčivé přípravky).

Pokud nepřímo srovnáme výsledky studie RECORD-1 a AXIS u pacientů po selhání léčby sunitinibem, zjistíme, že everolimus a axitinib dosahují obdobných výsledků v parametru PFS, RR je vyšší u axitinibu. Bohužel v současné době nemáme prospektivní studii přímo srovnávající axitinib a everolimus u pacientů s mRCC ve druhé linii léčby.

Z dalších prospektivních studií ještě uvedeme dvě studie, které přináší zajímavé výsledky. První je studie fáze II RECORD-3, zkoumající sekvenci sunitinib→everolimus proti everolimus→sunitinib. Non-inferiorita sekvence everolimus→sunitinib nebyla prokázána, stále tedy platí doporučení nasazení everolimu po selhání sunitinibu. Zde jen podotýkáme, že sekvence sunitinib→everolimus byla účinnější u pacientů ve všech prognostických skupinách a také u pacientů s nesvětlebuněčným karcinomem. Druhá studie fáze III pak zkoumala sorafenib proti temsirolimu u pacientů po selhání sunitinibu (INTORSECT). Nebyly sice zaznamenány rozdíly v mediánech PFS, ale v rameni se sorafenibem byl statisticky významně prodloužen medián OS, 16,4 měsíce proti 12,3 měsíce u pacientů s temsirolimem. Sorafenib je často vybírán jako komparátor pro nově zaváděné léky u pacientů s mRCC, a to jak v první, tak i v vyšších liniích, leckdy však výsledky především v parametru OS přináší povzbudivé výsledky právě pro tuto molekulu (jak ještě uvedeme níže). V České republice je však jeho podání možné jen po selhání léčby cytokiny či nemožnosti jejich podání. U pacientů

po selhání léčby cytokiny můžeme kromě již zmíněného sorafenibu podat sunitinib, pazopanib či axitinib. Tito pacienti jsou však v dnešní době minoritní. Po progresi na pazopanibu postupujeme stejně jako po selhání sunitinibu (i přes chybění randomizovaných studií). U pacientů, kteří zprogredovali na léčbě Bev+IFN- $\alpha$ , není jasný postup taktéž znám, není však chybou nasazení stejných léků jako u pacientů po selhání cytokinů (sunitinib, sorafenib či pazopanib).

Kromě těchto dvou prospektivních studií máme výsledky retrospektivních studií, které přináší řadu zajímavých výsledků. Například práce kolektivu českých autorů z roku 2012 ukazuje, že není rozdíl v účinnosti při podání sekvence sunitinib→sorafenib versus sorafenib→sunitinib (13). Nepotvrdil se předpoklad (studie INTORSECT), že medián PFS prvního podaného TKI delší jak 6 měsíců koreluje s PFS ve druhé linii léčby (14, 15). Dále nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v parametrech PFS při srovnání sekvence TKI→mTOR proti TKI→TKI, ale prokázalo se, že mezi důležité parametry, které ovlivňují PFS ve druhé linii léčby jsou: vstupní klinický stav pacienta a primární rezistence na první preparát. Při jednorozměrné analýze byl sice medián OS statisticky významně prodloužen u sekvence TKI→mTOR proti TKI→TKI (43 měsíců proti 29 měsícům,  $p = 0,03$ ), při mnohorozměrné analýze se však tento rozdíl ztratil (16).

### Třetí a další linie paliativní léčby

Pacientů s mRCC, kteří jsou schopni podstoupit tři linie léčby, není mnoho. Z retrospektivních studií se jejich procento pohybuje mezi 10–20% (17–19). O tom, jaká má být sekvence léčby u těchto pacientů s biologicky méně agresivním onemocněním, se vedou živé diskuze. Je výhodnější sekvence TKI→TKI→mTOR nebo TKI→mTOR→TKI? Není lepší některé z těchto pacientů jen sledovat? Na pomoc máme řadu retrospektivních studií a méně prospektivních studií. V roce 2013 byla publikována data z retrospektivní studie na souboru českých pacientů, celkem byla zpracována data 368 pacientů, kterým byl podán everolimus ve druhé nebo třetí linii, neprokázaly se statisticky významné rozdíly v PFS a OS při porovnání sekvence TKI→TKI→mTOR nebo TKI→mTOR→TKI (17). Podobné výsledky publikoval i Busch a kol. (18). Naproti tomu studie Iacovelliho a kol. přinesla poněkud rozdílné výsledky. Ukázalo se, že medián OS byl statisticky významně prodloužen ve skupině pacientů dostávající sekvenci TKI→TKI→mTOR oproti pacientům s TKI→mTOR→TKI (50,7 měsíce proti 37,8 měsíce,  $p = 0,004$ , rozdíly v celkovém

PFS však nedosáhly potřebné hladiny významnosti (36,5 měsíce vs. 29,3 měsíce,  $p=0,059$ ) (19). U interpretací všech retrospektivních studií je třeba opatrnosti, například Iacovelliho studie trpí časovým biasem (systémová chyba), everolimus byl v Itálii dostupný teprve od roku 2010. K everolimu se tak dostali i dlouho přežívající pacienti na sekvenci TKI→TKI. Pokud však došlo u pacientů s TKI→TKI k progresi onemocnění před rokem 2010, nebyli tito pacienti do studie zařazeni.

Kromě retrospektivních dat ještě zmíníme prospektivní randomizovanou studii fáze III – GOLD. Pacienti byli do této studie zařazeni, pokud u nich selhala léčba jak TKI (kromě sorafenibu), tak i mTOR inhibitorem. Randomizace byla do dvou ramen, rameno se sorafenibem proti ramenu s dovitinibem, což je poměrně nový multikinázový inhibitor, který kromě mnoha kináz inhibuje i aktivitu kinázy receptoru fibroblastového růstového faktoru (FGFR). Výzkumy naznačovaly, že tato kináza může být zodpovědná za vznik sekundární rezistence na předchozí TKI.

V této studii nebyly zaznamenány rozdíly v mediánech PFS a OS u dovitinibu a sorafenibu (PFS: 3,7 měsíce u dovitinibu, 3,6 měsíce u sorafenibu,  $p=0,063$ ; OS: 11,1 měsíce proti 11,0 měsíce,  $p=0,357$ ) (20). Přesto lze ale považovat sorafenib díky této studii za standardní možnost léčby u pacientů po selhání TKI a mTOR, v této indikaci je však nutné žádat revizního lékaře příslušné zdravotní pojišťovny o schválení výjimečné úhrady (tzv. § 16). Navíc při nepřímém srovnání studie GOLD a RECORD-1 můžeme pozorovat obdobné výsledky PFS u everolimu a sorafenibu

V současné době máme tedy do třetí linie léčby k dispozici everolimus, který je hrazen ze zdravotního pojištění u pacientů s mRCC, sorafenib zatím není v této indikaci hrazen.

### Závěr

Pro pacienty s mRCC existuje škála moderních preparátů s prokázanou účinností jak v první, tak i v druhé nebo třetí linii systémové paliativní léčby. Zatímco v první linii se můžeme opřít při indikaci cíleného léku pro konkrétního

**Tabulka 2.** Doporučení pro první linii léčby

|                  | Světlebuněčný karcinom   |                           | Nesvětlebuněčný karcinom                              |
|------------------|--|---------------------------|---|
|                  | dobrá/střední prognóza dle MSKCC                                       | špatná prognóza dle MSKCC |   |
| Standardní léčba | Sunitinib (1)<br>Bevacizumab+interferon- $\alpha$ (1)<br>Pazopanib (1) | Temsirolimus (1)          | Není definována                                       |
| Další možnosti   | Vysokodávkovaný interleukin-2 (2B)                                     | Sunitinib (2A)            | Temsirolimus (2A)<br>Sunitinib (2A)<br>Sorafenib (2B) |

**Tabulka 3.** Doporučení pro druhou linii léčby

|                  | Předchozí léčba inhibitorem VEGF (tyrosinkinázový inhibitor nebo bevacizumab) | Předchozí léčba cytokiny  |
|------------------|---|---|
| Standardní léčba | Everolimus (1)<br>Axitinib (1)  | Sorafenib (1)<br>Pazopanib (1)<br>Axitinib (1)<br>Sunitinib (1) |
| Další možnosti   | Dosud nepoužitý tyrosinkinázový inhibitor (2A)                                |   |

**Tabulka 4.** Doporučení pro 3. linii léčby

|                  | Předchozí léčba inhibitorem VEGF a inhibitorem mTOR | Předchozí léčba cytokiny a inhibitorem VEGF    | Předchozí léčba dvěma inhibitory VEGF          |
|------------------|---|--|--|
| Standardní léčba | Sorafenib (1)                                       | Everolimus (1)                                 | Everolimus (1)                                 |
| Další možnosti   | Dosud nepoužitý tyrosinkinázový inhibitor (2A)      | Dosud nepoužitý tyrosinkinázový inhibitor (2A) | Dosud nepoužitý tyrosinkinázový inhibitor (2B) |

**Tabulka 5.** Česká onkologická společnost: stupně evidence a doporučení

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Stupeň 1</b>  | Založeno na vysokém stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná. |
| <b>Stupeň 2A</b> | Založeno na nižším stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.  |
| <b>Stupeň 2B</b> | Založeno na nižším stupni důkazů, doporučení ČOS, že léčba je vhodná.           |
| <b>Stupeň 3</b>  | Založeno na jakémkoliv stupni důkazů, v rámci ČOS není shoda o vhodnosti léčby. |

pacienta o robustní randomizované studii přínášející jak benefit v PFS, tak i v OS. Ve vyšších liniích jsou data méně silná, při výběru preparátu se opíráme jednak o **evidence-based medicine**, jednak přihlížíme ke stavu pacienta, předchozímu efektu léčby, případným nežádoucím účinkům a v neposlední řadě bereme i v úvahu kvalitu života. V České republice máme díky Pracovní skupině pro renální karcinom precizně vypracované a dvakrát ročně aktualizované postupy, jakým způsobem léčit pacienty s mRCC. Tabulky 2–5 schematicky ukazují postupy pro jednotlivé linie léčby, včetně definice stupně důkazů. Data jsou pak publikována v Modré knize České onkologické společnosti.

*Podpořeno MZ ČR RVO (MOÚ, 00209805) + This work was supported by Grant IGA NT/13547 of the Czech Ministry of Health.*

## Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Internet]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2013-12-03]. Available from: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-8861. Czech.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 289–296.
- Motzer RJ, Hutson TE, 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: p. 3584–3590.
- 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 Feb 20; 28(6): 1061–1068.
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013 Apr; 49(6): 1287–96. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. Epub 2013 Jan 12.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22; 369(8): 722–731. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
- Escudier B, Porta C, Bono B, et al. Patient preference between pazopanib and sunitinib: Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma – PISCES study, NCT 01064310. ASCO 2012, Abstract CRA4502.
- 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 Dec 22; 370(9605): 2103–2111.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1; 28(13): 2137–2143.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 31; 356(22): 2271–2281.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15; 116(18): 4256–4265.
- Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May; 14(6): 552–562. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7. Epub 2013 Apr 16.
- Buchler T, Klapka R, Melichar B, 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. doi: 10.1093/annonc/mdr065. Epub 2011 May 2.
- Buchler T, Pavlik T, Bortlicek Z, et al. Objective response and time to progression on sequential treatment with sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol*, 2012; 29: 3321–3324.
- Al-Marawi MY, Rini BI, Harshman LC, et al. The association of clinical outcome to front-line VEGF-targeted therapy with clinical outcome to second-line VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (Pts). *J Clin Oncol*, 2011; 29(suppl), Abstract 4555.
- Busch J, Seidel C, Kempkensteffen C, et al. Sequence therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of common targeted treatment options following failure of receptor tyrosine kinase inhibitors. *Eur Urol*. 2011 Dec; 60(6): 1163–70. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.037. Epub 2011 Jul 21.
- Buchler T, Bortlicek Z, Poprach A, et al. Three lines of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A viable strategy? *J Clin Oncol*, 2013; 31(suppl), Abstract e15581.
- Busch J, Seidel C, Erber B, et al. Retrospective comparison of triple-sequence therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2013; 64: 62–70.
- Iacovelli R, Carteni G, Sternberg CN, et al. Clinical outcomes in patients receiving three lines of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: Results from a large patient cohort. *Eur J Cancer*. 2013 Mar 18. doi: pii: S0959-8049(13)00164-0. 10.1016/j.ejca.2013.02.032. [Epub ahead of print].
- Motzer R, Szczylik C, Vogelzang NJ, et al. Phase 3 trial of dovitinib vs sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after 1 prior VEGF pathway-targeted and 1 prior mTOR inhibitor therapy. Presented at: European Cancer Congress 2013; September 27–October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract LBA34.

*Článek přijat redakcí: 18. 12. 2013*

*Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2014*

*Převzato z Urol. praxi, 2014; 15(3): v tisku.*

### MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

*Klinika komplexní onkologické péče,  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý Kopec 7, Brno, 656 53  
poprach@mou.cz*

