

Metastatický karcinom ledviny – 2. linie léčby

Hana Študentová

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice, Olomouc

Onkologie 2014; 8(5): 236–238

V rámci ESMO 2014 v Madridu proběhlo satelitní sympozium firmy Novartis na téma druholiniová léčba metastatického renálního karcinomu (mRCC). Obsahem bloku bylo poskytnout přehled dostupných klinických dat, dat z běžné klinické praxe a možných léčebných algoritmů týkajících se cílené terapie pacientů s mRCC po selhání léčby první linie. Cílem přednášek bylo projít možnosti dostupných léků v současné době a jejich sekvencí k vytvoření optimální léčebné strategie, rovněž pojmenovat výhody i nevýhody odlišných mechanismů účinku lékových skupin. Byla diskutována i dosud nenaplněná očekávání z cílené léčby a nastíněn směr dalšího vývoje v léčbě mRCC.

Úvodem sympozia prezentoval dr. Richmond z Velké Británie online kazuistiku svého pacienta s mRCC se střední prognózou dle MSKCC, který podstoupil v první linii léčbu sunitinibem. Pacient celkově absolvoval 6 cyklů léčby s nutností redukce dávky na 25 mg denně ve zvyklém schématu. Nežádoucí účinky byly nejčastěji druhého stupně (astenie a hand-foot syndrom), problémem však byla hypertenze, která během terapie sunitinibem po celou dobu přetrvávala navzdory maximální antihypertenzní terapii. Po 6 cyklech léčby byl sunitinib ukončen pro progresi plicních metastáz dle CT vyšetření. Otázkou do diskuze pro posluchače pak byla volba léčby druhé linie pro tohoto pacienta, přičemž 2/3 posluchačů hlasovaly pro sekvenci VEGFr-TKI – mTOR.

Následující prezentace na téma klinických dat v léčbě druhé linie mRCC se ujal dr. Calvo z Madridu. Strategii první linie v léčbě mRCC je anti-VEGFr terapie, nejčastěji používanými léky jsou tyrosinkinázové inhibitory (TKI) nebo monoklonální protilátka proti VEGF bevacizumab, přičemž medián do progresu onemocnění (mPFS) v první linii dosahuje přibližně 11 měsíců bez ohledu na použitý preparát. Současným standardem v terapii mRCC je sekvencí léčba s jednoznačným vlivem na prodloužení PFS a významným klinickým benefitem. Klíčovým momentem se pak stává volba léku ve druhé linii, respektive zdali po selhání anti-VEGFr terapie v první linii (nejčastěji VEGFr-TKI) budeme v léčbě pokračovat dalším TKI v pořadí, nejprav-

děpodobněji axitinibem, či zda změním mechanismus léčby na inhibici mTOR, zvoleným preparátem by pak byl everolimus. Možných variant je samozřejmě více, ale prezentace dr. Calva na satelitu se výhradně zaměřila na tyto dvě klíčové léčebné strategie.

Tedy kterou cestou se vydat – TKI-TKI nebo TKI-mTOR? Účinnost sekvence TKI-TKI byla ověřena dvěma prospektivními randomizovanými studiemi fáze III – AXIS a SWITCH (1, 2). Studie AXIS prokázala účinnost axitinibu i sorafenibu ve druhé linii terapie u nemocných s mRCC, u kterých selhala terapie sunitinibem. Pacienti léčení axitinibem dosáhli ve studii mPFS 6,7 měsíce oproti 4,7 měsíce v rameni se sorafenibem (HR 0,665, $p < 0,0001$). Podrobnější analýza dat však ukázala, že byl velký rozdíl v mPFS s ohledem na předchozí terapii. Pacienti v první linii předléčení sunitinibem, měli mPFS v rameni s axitinibem 4,8 měsíce a v rameni se sorafenibem 3,4 (HR 0,741, $p = 0,011$) při hodnocení nezávislou komisí, zatímco pacienti v první linii předléčení cytokiny měly výsledky jednoznačně příznivější pro axitinib s mPFS 12,1 měsíců, zatímco v rameni se sorafenibem 6,5 měsíce (HR 0,464, $p < 0,0001$). Studie SWITCH neprokázala rozdíl v mPFS mezi sekvencí léčby sorafenib – sunitinib versus sunitinib – sorafenib. Na druhou stranu validní klinická data má i sekvence s mTOR inhibitorem. Prospektivní data z randomizovaných klinických studií RECORD-1, RECORD-3, INTORSECT a ROVER potvrdily účinnost sekvence mTOR inhibitoru po selhání VEGFr-TKI (3, 4, 5, 6). Ve studii RECORD-1 dosáhl mPFS 4,9 měsíců oproti 1,9 měsíce v rameni s placebem (HR 0,33, $p < 0,001$), konkrétně pak mPFS 5,4 měsíce pro pacienty předléčené pouze 1 VEGFr-TKI (HR 0,32, $p < 0,001$) a 4,0 měsíce pro pacienty předléčené 2 VEGFr-TKI (HR 0,32, $p < 0,001$). Účinnost obou sekvencí je tedy s ohledem na data z prospektivních randomizovaných studií srovnatelná. Pokračováním v sekvencí léčbě po selhání TKI v první linii dalším TKI v pořadí nebo mTOR inhibitorem získáme v obou případech klinický benefit.

Důležitým aspektem při volbě léčebné strategie je také bezpečnost a tolerance léčby. Nežádoucí účinky léčby vedly ve studii

AXIS k přerušení terapie v rameni s axitinibem u 77 % pacientů, v rameni se sorafenibem u 80 % pacientů a redukce dávky byla nutná u 31 % pacientů v rameni s axitinibem a 52 % v rameni se sorafenibem (1), zatímco ve studii TARGET byla léčba sorafenibem přerušena u 21 % a redukce dávky pouze u 13 % pacientů (7). Ve studii RECORD-1 byla toxicita v rameni s everolimem následující – terapie byla přerušena u 38 % a dávka redukována u 7 % pacientů (3). Tato data naznačují možnou kumulativní toxicitu sekvencí terapie anti-VEGFr a z toho plynoucí výhodu změny mechanismu účinku léku ve druhé linii léčby.

Další přednášky se ujal dr. Christian Kollmannsberger z Vancouveru s daty na léčbu ve druhé linii s mRCC z běžné klinické praxe. Víme, že klinické studie se provádějí na „dokonalých pacientech“ a ne všichni pacienti v běžné klinické praxi jsou dokonalí. Díky retrospektivním analýzám a neintervenčním studiím můžeme získat širší i reálnější představu o nových léčích v běžné populaci včetně populace pacientů, jež by nesplnily kritéria zařazení do klinických studií, a určit tak optimální léčebnou strategii. V rámci sympozia byla prezentována data několika retrospektivních analýz, mimo jiné soubory pacientů z Itálie a Německa. V italské studii byla provedena retrospektivní analýza souboru 281 nemocných s mRCC léčených třemi liniemi léčby, mOS byl 50,7 vs. 37,8 měsíce ve prospěch sekvence VEGFi-VEGFi-mTOR oproti VEGFi-mTOR-VEGFi a tPFS (total PFS) 36,6 vs. 29,3 měsíce (8). Na druhou stranu retrospektivní analýza německých autorů na souboru 103 pacientů s mRCC léčených třemi liniemi léčby neprokázala mezi sekvencemi VEGFi-VEGFi-mTOR a VEGFi-mTOR-VEGFi statisticky významný rozdíl v parametru OS (9), ovšem v parametru PFS statisticky významný rozdíl byl prokázán ve prospěch sekvence VEGFi-mTOR-VEGFi.

Analýza dat z retrospektivních studií nepotvrdila korelaci mezi léčebnou odpovědí v první linii a volbou preparátu do druhé linie. Data z těchto souborů nám poskytují informace o účinnosti a toleranci léků v reálném životě nad rámec úzce vyprofilovaných pacientů z klinických studií, nicméně tato data je nutno brát

s rezervou, jelikož jsou to data retrospektivní, která mohou být zatížena významným statistickým zkreslením.

Na závěr si můžeme klást řadu otázek. Je vůbec volba konkrétní sekvence v terapii mRCC důležitá? Ovlivní výběr terapie v první linii účinnost léčby ve druhé linii? Měl by být výběr léku ve druhé linii ovlivněn dalšími možnostmi ve třetí linii? Existuje benefit pro pacienta, pokud zahájíme léčbu druhé linie bez progresu v linii první? A jistě řadu dalších. Optimální léčebný postup bychom měli řešit individuálně u každého pacienta. V rozhodovacím procesu by měl hrát především roli celkový stav pacienta, komorbidita a tolerance předchozí terapie.

Literatura

1. 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 (9807): 1931–9.
2. Michel MS, et al. ASCO-GU Symposium, January 30–February 1, 2014, San Francisco, CA, Abstract 393.
3. Motzer RJ, Escudier B, Oudars S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2012; 116: 4256–4265.
4. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II Randomized Trial Comparing Sequential First-Line Everolimus and Second-Line Sunitinib Versus First-Line Sunitinib and Second-Line Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32 (25): 2765–72.
5. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32 (8): 760–7.

6. Powles T, et al. ASCO Symposium, May 30 – June 3, 2014, Chicago, IL, USA, abstract 4525.
7. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11; 356 (2): 125–34.
8. 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; 49: 2134–42.
9. 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.

MUDr. Hana Študentová

*Onkologická klinika, FN Olomouc
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
hanastudentova@email.cz*
