

Souhrn novinek cílené biologické léčby renálního karcinomu

MUDr. Petra Holečková

Ústav radiační onkologie, FN Na Bulovce a 1. LF UK, Praha

Renální karcinom je nádorem chemorezistentním i radiorezistentním. Jedinou kurativní metodou léčby je v časném stadiu tohoto onemocnění chirurgická léčba. Převratnou změnu v terapii metastatického renálního karcinomu přinesla v posledních několika letech cílená biologická léčba, při níž jsou využívány inhibitory tyrozinkinázových receptorů, inhibitory mTOR i monoklonální protilátka vážící VEGF.

Klíčová slova: renální karcinom, cílená biologická léčba, inhibitory tyrozinkinázových receptorů, inhibitory mTOR, monoklonální protilátka proti VEGF.

Advances in targeted biological therapy for renal carcinoma

Renal carcinoma is a chemoresistant and radioresistant tumour. The only curative treatment in the early stage of the disease is surgery. Targeted biological therapy in which receptor tyrosine kinase inhibitors, mTOR inhibitors as well as the VEGF-binding monoclonal antibody are used has been a major breakthrough in the treatment for metastatic renal carcinoma in the last few years.

Key words: renal carcinoma, targeted biological therapy, receptor tyrosine kinase inhibitors, mTOR inhibitors, monoclonal antibody against VEGF.

Urol. praxi, 2011; 12(2): 100–104

Úvod

Zhruba 2 % všech zhoubných nádorů jsou tvořena maligními nádory ledvin. V 85 % z nich jde o renální karcinom (RCC), který má několik histologických podtypů, nejčastěji se vyskytuje světlobuněčný typ. Časná stadia RCC jsou velmi často klinicky němá, proto je 20–30 % RCC diagnostikováno v době, kdy jsou již přítomny vzdálené metastázy. U mnoha pacientů se rekurence choroby objeví do dvou let po nefrektomii. Délka přežití je u RCC závislá na řadě prognostických faktorů a je velmi různá. Pětileté přežití pacientů s metastatickým RCC je udáváno kolem 10 %. Incidence tohoto karcinomu je v ČR nejvyšší na světě.

RCC je nádorem radiorezistentním i chemorezistentním, přestože bývá vysoce vaskularizován. Jeho jedinou kurativní léčbou je operace v počátečním stadiu nádoru. Jakmile nádor metastazuje do vzdálených orgánů, hovoříme již o léčbě paliativní. V literatuře popisované spontánní remise plicních metastáz po odstranění primárního nádoru vedly k zavedení imunoterapie do léčby renálního karcinomu.

Historie onkologické léčby RCC

První studie s cytotoxickou chemoterapií se objevily ve 40. letech 20. století (1). Až v 80. letech se k terapii renálního karcinomu začaly používat cytokiny, a to interleukin-2 (IL-2) či interferon- α (INF- α). Ve druhé polovině 90. let

byl hlavně v USA k léčbě RCC užíván vysokodávkovaný IL-2 (2). V kombinaci s cytokiny byly používány další látky: 5-FU, capecitabin, vinblastin, retinoidy. Všechny tyto preparáty však vykazují poměrně nízkou účinnost. Léčba gestageny očekávaný efekt také neměla.

Až přelom tisíciletí přinesl mnoho nových molekul. Díky prohloubení poznatků o biologii renálního karcinomu došlo v posledních letech k posunu v terapii pokročilého renálního karcinomu a na trhu se objevilo několik nových léků ze skupiny tzv. cílené biologické léčby (so-rafenib/Nexavar, sunitinib/Sutent, everolimus/Afinitor, temsirolimus/Torisel, bevacizumab/Avastin, pazopanib/Votrient). Působení těchto léků je cíleno na určitou signální buněčnou dráhu, která je pak blokována.

V roce 2005/2006 byl zaznamenán první úspěch v podobě zlepšení doby přežití bez progresu nádoru (progresion free survival, PFS) ve studii TARGET provedené u předlěčených pacientů. Testován byl Nexavar proti placebu (3). V témže roce byl Nexavar schválen FDA (USA Food and Drug Administration) do léčby RCC jako první molekula cílené biologické léčby, následoval Sutent. V roce 2007 byl schválen Torisel a bevacizumab v kombinaci s IFN- α , v roce 2009 Afinitor a Votrient (4).

Přes všechny úspěchy vědy v medicíně se však stále pohybujeme na poli paliativní medicíny.

Cílená biologická léčba

Předpoklady pro použití cílené biologické léčby

Důležitou roli v růstu nádoru a v jeho metastazování hraje angiogeneza, proces novotvorby cév. Při angiogenezi má významnou funkci von Hippel-Lindau gen (VHL), jehož protein je důležitý v regulaci hypoxií indukovaného faktoru (HIF). VHL je u sporadických karcinomů ledvin mutován přibližně v 70 %. Tato mutace způsobuje, že HIF není inaktivován a v jádře buňky vede k transkripci některých významných genů způsobujících kancerogenezi. Jde o gen vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), epidermálního růstového faktoru (EGF) a destičkového růstového faktoru (PDGF), transformačního růstového faktoru TGF- α a růstového fibroblastového faktoru FGF (5).

Další významnou dráhou regulující angiogenezu je dráha m-TOR (mammalian target of rapamycin).

Prognostická kritéria

pro použití cílené biologické léčby

Při zjišťování prognózy RCC jsou užívána modifikovaná prognostická kritéria podle MSKCC – (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), ve kterých je brán zřetel na hladinu LDH, hemoglobinu, korigovanou sérovou hladinu kalcia, Karnofského index, počet postižených orgánů a dobu od diagnózy do zahájení systémové

léčby. Tímto systémem jsou pacienti s RCC děleni na skupiny s nízkým rizikem (dobrá prognóza), se středním rizikem (střední prognóza) a vysokým rizikem (špatná prognóza).

Sorafenib (Nexavar)

Sorafenib tosylát (Nexavar, Bayer Schering Pharma) je multikinázový inhibitor, původně vyvíjený jako c-Raf a b-Raf kinázový inhibitor. Bylo však zjištěno, že taktéž inhibuje některé tyrosinkinázové receptory – VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3, PDGFR-β, FIT3, c-kit. Nexavar tedy blokuje jak angiogenezu tak buněčnou proliferaci.

Randomizovaná dvojitě zaslepené klinická studie III. fáze – TARGET (3) dělila pacienty do dvou ramen, do studie bylo zařazeno celkem 903 pacientů. V jednom rameni byl pacientům podáván sorafenib v již zmíněném dávkování a ve druhém rameni bylo podáváno placebo. Medián přežití pak dosáhl v rameni se sorafenibem 17,8 měsíce a v rameni s placebem 15,2 měsíce.

V současné době je sorafenib indikován do 2. linie léčby pokročilého RCC nízkého a středního rizika po předchozí léčbě cytokyiny. Jeho použití je u vybraných pacientů možné i v 1. linii léčby metastatického RCC. Tento perorální preparát je užíván dvakrát denně v dávce 400 mg, celková denní dávka činí 800 mg.

Mezi časté nežádoucí účinky patří tzv. hand-foot skin reaction (HFSR, reakce na dlaních a chodidlech), průjem, vznik či dekompenzace hypertenze.

Sunitinib (Sutent)

Sunitinib malát (Sutent, Pfizer) je perorální multikinázový inhibitor, který blokuje tyrosinkinázové receptory – PDGFR-α, PDGFR-β, VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3, FIT3, c-kit.

Randomizovaná dvojitě zaslepená klinická studie III. fáze byla provedena na 750 do té doby neléčených pacientech zařazených do dvou ramen, v jednom rameni byli pacienti léčeni INF-α, ve druhém sunitinibem v níže uvedeném dávkování. Medián PFS byl v rameni se sunitinibem 11 měsíců, v rameni s INF-α 5,1 měsíce, p = 0,001. 47 % léčebných odpovědí bylo zaznamenáno v rameni se sunitinibem, ale pouze 12 % v rameni s INF-α (6).

Nejčastějšími nežádoucími účinky Sutentu jsou: únava, gastrointestinální toxicita, kožní toxicita včetně HFSR, hematologická toxicita, dekompenzace či vznik hypertenze v době užívání.

Sutent je indikován k léčbě metastatického renálního karcinomu nízkého a středního rizika (vykázal však účinnost i u subpopulace pacientů

Tabulka 1. Doporučení České onkologické společnosti (ČOS) pro použití biologické léčby RCC

Světlobuněčný RCC			
prognóza	1. linie léčby	2. linie léčby	3. linie léčby
dobrá a střední	sunitinib, bevacizumab + INF-α, pazopanib, (sorafenib)	everolimus, sorafenib, sunitinib	everolimus
špatná	temsirolimus, sunitinib	everolimus	
nesvětlobuněčný RCC	temsirolimus, sunitinib		

Upraveno podle: Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění, 12. vydání, ČOS ČLS JEP, 1. 2. 2011

v riziku vysokém) v 1. a 2. linii léčby. Standardní doporučená dávka v léčbě metastatického RCC je 50 mg denně po dobu 28 dní, po kterých následuje čtrnáctidenní přestávka v užívání. Jeden cyklus trvá 6 týdnů.

Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab (Avastin, Roche) je rekombinantní monoklonální protilátka, která váže cirkulující VEGF a tak zabraňuje jejich vazbě s receptory exprimovanými na povrchu endotelových buněk. Avastin je používán k terapii kolorektálního karcinomu, ale v několika studiích prokázal svou účinnost i u RCC, k jehož léčbě v 1. linii byl schválen na základě výsledků randomizované dvojitě zaslepené studie III. fáze – AVOREN, v níž byly srovnány výsledky léčby INF-α s bevacizumabem a samotného INF-α. Přidání bevacizumabu k INF-α přineslo signifikantní prodloužení PFS 10,2 měsíce vs. 5,4 měsíce. Maximální rozdíl v PFS byl zjištěn u subpopulace pacientů v nízkém riziku, a to 12,9 vs. 7,6 měsíce a v podskupině se středním rizikem – 10,2 vs. 4,5 měsíce (7).

Analýza subpopulace pacientů, u které byla redukována dávka INF-α z důvodů toxicity, ukázala, že snížení dávky nemá vliv na PFS, ale snižuje výskyt toxicity.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky Avastinu patří vznik či dekompenzace hypertenze, proteinurie, perforace gastrointestinálního traktu, průjem, krvácení, astenie.

Avastin je používán v dávce 10 mg/kg i.v. 1x za 14 dní spolu s INF-α v dávce 9 MU s.c. 3x týdně v léčbě metastatického RCC nízkého a středního rizika v 1. linii léčby.

Everolimus (Afinitor)

Everolimus (Afinitor, Novartis) je serin/treoninkinázový inhibitor m-TOR inhibující angiogenezu, buněčný růst, proliferaci buněk i jejich přežití. Účinnost Afinitoru byla prokázána v klinické studii III. fáze, RECORD-1, do níž byli zařazeni pacienti po selhání léčby multikinázovými inhibitory a randomizováni do dvou studijních

ramen. V jednom z nich byli léčeni everolimem a ve druhém placebem. V rameni, ve kterém byli pacienti léčeni everolimem, byl dosažen dvojnásobný PFS oproti rameni, ve kterém užívali pacienti placebo 4,9 vs. 1,9 měsíce (8).

Mezi nežádoucí účinky everolimu patří: stomatitida, slabost, pneumonitida, průjmy a infekční komplikace.

Afinitor je užíván v dávce 10 mg denně perorálně a indikován je po selhání léčby multikinázovými preparáty.

Temsirolimus (Torisel)

Temsirolimus (Torisel) je inhibitor m-TOR podávaný intravenózně. Inhibuje jak angiogenezu, tak buněčný růst i proliferaci buněk a jejich přežití. Účinnost temsirolimu byla prokázána v klinické studii III. fáze. Celkem 626 pacientů bylo randomizováno do tří ramen. V prvním rameni byli pacienti léčeni INF-α v monoterapii, ve druhém byl podáván temsirolimus v monoterapii a ve třetím temsirolimus v kombinaci s INF-α. Nejvyšší účinnost byla zjištěna při monoterapii temsirolimem, a to u pacientů ve vysokém riziku. Temsirolimus vykázal medián OS 10,9 měsíce oproti 7,3 měsícům při léčbě INF-α. Medián PFS byl 5,25 vs. 3,1 měsíce (9).

Nežádoucími účinky jsou rash, stomatitida, infekce, periferní edém, trombocytopenie, neutropenie a hyperlipidemie.

Doporučené dávkování je 25 mg i.v. jednou týdně. Indikací je vysoce rizikový metastatický RCC v 1. linii léčby.

Pazopanib (Votrient)

Pazopanib (Votrient, GlaxoSmithKlein) je inhibitorem tyrozinkinázových receptorů VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3, PDGFR-α, PDGFR-β a kit. Klinická studie III. fáze potvrdila výsledky fáze II., pacienti byli randomizováni do dvou ramen – s pazopanibem a s placebem. Pazopanib ve studijní populaci vykázal 30 % léčebných odpovědí, OS 21,1 měsíce a PFS 9,2 měsíce. U pacientů nepředlžených byl PFS 11,1 měsíce a u pacientů předlžených cytokyiny 7,4 měsíce (10).

Tabulka 2. Srovnání doporučení ČOS (Česká onkologická společnost) (11), Evropské urologické asociace – EAU (European Association of Urology) (12) a ESMO (European Society for Medical Oncology) (13) pro léčbu světlobuněčného RCC

Preparát		Doporučení podle					
		ČOS		EAU		ESMO	
linie		nízké a střední riziko	vysoké riziko	nízké a střední riziko	vysoké riziko	nízké a střední riziko	vysoké riziko
Nexavar	I.	ano v definovaných případech	ne	ne	ne	ne	ne
	II.	ano po cytokinech	ne	ano po cytokinech	ne	ano po cytokinech	ne
Sutent	I.	ano	ano	ano	ne	ano	ano – jako možnost volby
	II.	ano po cytokinech	ne	ne	ne	ano – jako možnost volby	ne
Afinitor	I.	ne	ne	ne	ne	ne	ne
	II.	ano po TKI	ano	ano po antiVEGFR	ne	ano po TKI	ne
Torisel	I.	ne	ano	ne	ano	ne	ano
	II.	ne	ne	ne	ne	ne	ne
INF + Avastin	I.	ano	ne	ano	ne	ano	ne
	II.	ne	ne	ne	ne	ne	ne
Votrient	I.	ano	ne	ano	ne	ano	ne
	II.	ano po cytokinech	ne	ano	ne	ano po cytokinech	ne

Nejčastějšími nežádoucími účinky pazopanibu jsou průjemy, hypertenze a astenie.

Pazopanib je indikován v 1. linii léčby RCC i ve 2. linii po léčbě cytokiny.

Diskuze

Preparáty cílené biologické léčby by měly být k léčbě vybírány nejen na základě prognostických kritérií, ale i podle charakteristiky tumoru, charakteristiky a fyzického stavu pacienta a přidružených chorob, ale i medikace, kterou pacient užívá. Je nutné vyvarovat se lékových interakcí preparátů cílené biologické léčby s ostatními léčivy, nebo se je snažit minimalizovat. Interakce preparátů cílené biologické léčby a jiných léčiv, některých potravinových doplňků i bylin mohou zcela zásadně ovlivnit účinnost preparátů cílené biologické léčby. Důležitou se jeví i sekvence, ve které jsou tyto preparáty v léčbě RCC podávány.

Při rozhodování o zahájení léčby některým z diskutovaných preparátů je nutné brát v úvahu nejen profil účinnosti preparátu, ale i profil jeho nežádoucích účinků.

Závěr

Cílená biologická terapie je převratnou změnou v léčbě RCC. Je však nutné indikovat ji uvážlivě na základě získaných komplexních informací nejen o nádoru, ale i pacientovi a jeho přidružených chorobách.

Literatura

1. Abeloff MD, et al. Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA.
2. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (1): CD001425.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler W. Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 125–134.
4. U. S. Food and Drug Administration (www.accessdata.fda.gov).
5. Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. 1. vydání. Galén, 2003: 9–12.
6. Motzer M, Hutson T, Tomczak P. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl. J Med 2007; 536: 115–124.
7. Escudier J, Bellmunt N, Nagier S. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-α 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC), Journal of Clinical Oncology, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2009; 27(15): 5020.
8. Motzer M, Escudier B, Oudard S. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double blind, randomised,

placebo controlled phase III trial, www.thelancet.com, 2008; DOI: 10.1016/S0140–6736 (08)61039–9.

9. Hudes G, Carducci M, Tomczak P. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2007; 235: 2271–2281.

10. Strenberg C, Davis I, Mardiak J. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. Journal of Clinical Oncology, 2010; 28(6): 1061–1068.

11. Vyzula R, a kol. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. 2011; ČLS JEP, 12. vydání: 75–82.

12. <http://www.uroweb.org/guidelines/>

13. Escudier B, Kataja V. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Anals of Oncology, 2009; 20(suppl. 4): 81–82.

Článek přijat redakcí: 25. 1. 2011
Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2011

MUDr. Petra Holečková
Ústav radiační onkologie
FN Na Bulovce a 1. LF UK Praha
Budínova 2, 180 81 Praha 8
petra.holeckova@fnb.cz

