Léčba metastatického renálního karcinomu – Cabozantinib – zkušenosti a zařazení do algoritmu léčby

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.¹, MUDr. Sabina Svobodová¹, MUDr. Jiří Vaníček, Ph.D.², Mgr. Pavlína Prosecká³, MUDr. Petr Filipenský, Ph.D.⁴

¹Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Brno

²Klinika zobrazovacích metod, FN u svaté Anny, Brno

³Oddělení klinických studií, ICRC FN u svaté Anny, Brno

⁴Urologické oddělení FN u svaté Anny, Brno

Karcinom ledviny, i ve fázi metastatického onemocnění, je možné terapeuticky ovlivnit a významně takto nemocným prodloužit přežití. Cabozantinib, podaný po selhání léčby inhibitory tyrosinkináz, výrazně prodloužil celkové přežití, oddálil progresi onemocnění a zlepšil počet objektivních odpovědí u pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem po předchozím podání antiangiogenní terapie. Udrží dobrou kvalitu života léčených pacientů s přijatelným bezpečnostním profilem.

Klíčová slova: metastatický světlobuněčný karcinom ledviny, cabozantinib.

Treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma – cabozantinib – experience and inclusion in treatment algorithm

Renal cell carcinoma, even in the metastatic setting, can be treatable, thus extending patient survival significantly. Cabozantinib administered after failure of treatment with tyrosine kinase inhibitors substantially prolonged the overall survival, delayed disease progression, and improved the rate of objective responses in patients with advanced clear-cell renal cell carcinoma who had received antiangiogenic therapy. Patients treated with it can maintain a good quality of life with an acceptable safety profile.

Key words: metastatic clear-cell renal cell carcinoma, cabozantinib.

Úvod

Karcinom ledviny představuje 2–3 % za všech nádorů, které jsou diagnostikovány v dospělém věku (1). Do léčby metastatického karcinomu ledviny před lety vstoupila cílená léčba, která nejen v řadě klinických studií, ale následně i v běžné klinické praxi, potvrdila svůj potenciál. Účinnost dlouhodobě prokázaly tyrosinkinázové inhibitory (TKI), VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) inhibitor a inhibitory kinázy mTOR (mammalian target of rapamycin). Pro běžnou klinickou praxi je při rozhodovacím procesu o léčbě pokročilých a metastatických nádorů ledvin přínosné

rozdělení pacientů do rizikových skupin podle prognostických faktorů, které byly vytvořeny v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Model hodnocení nízké, střední a vysoké míry rizika je založen na celkovém stavu pacienta [KI (Karnofského index) < 80 %], koncentraci hemoglobinu (pod dolní hranici normy), hladině sérového LDH (> 1,5 násobek horní hranice normy), sérového kalcia (> 10 mg/dl) a odstupu od stanovení diagnózy (< 12 měsíců). U pacientů bez přítomnosti těchto faktorů je riziko nízké a prognóza příznivá, nemocní s přítomností 2 a více faktorů patří do rizika středního, přítomnost

3 a více faktorů znamená zařazení do skupiny s vysokým rizikem a špatnou prognózou (1).

Léčené možnosti metastatického renálního karcinomu

Léčba první linie metastatického renálního karcinomu nízkého a středního rizika je v současné chvíli pevně v rukách inhibitorů tyrosinkináz sunitinibu a pazopanibu. Oba preparáty jsou v tabletové formě, s dobrou tolerancí a účinností. Další možností je podání bevacizumabu v kombinaci s interferonem, ale vzhledem k in-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jana Katolická, Ph.D., jana.katolicka@fnusa.cz

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Urol. praxi 2018; 19(4): 168–171

Článek přijat redakcí: 10. 4. 2018

Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2018

travenózní aplikaci a toxicitě interferonu není tak často využíván. Pro léčbu vysoce rizikových pacientů je indikován temsirolimus. Po selhání prvoliniové léčby jsme ještě donedávna měli na výběr, a to podat axitinib, a jako další TKI nebo everolimus patřící do skupiny mTOR (2). V poslední době se ale situace změnila. S výsledky, které v terapii metastatického renálního karcinomu po selhání I. linie léčby prokázal nivolumab, inhibitor imunomodulačního receptoru PD-1 cytotoxických T lymfocytů (programmed death-1), se imunoterapie stala, podle české úhradové vyhlášky, lékem volby pro podání ve II., ale také III. linii (3). Do léčby II. linie, nyní od 1. 4. 2018, můžeme zařadit také cabozantinib.

Cabozantinib v léčbě metastatického světlobuněčného karcinomu ledviny

Velmi dobrá data byla zaznamenána po podání cabozantinibu. Je to perorálně podávaný nový TKI s molekulou inhibující tyrosinkinázy receptoru VEGF, signální dráhy MET a AXL. Tím vede k inhibici drah, které se podílejí na stimulaci růstu nádorových buněk a následném metazování (4). V randomizované studii fáze III METEOR (4) byl preparát cabozantinib srovnáván s everolimem s progresí na předchozí léčbě TKI cíleným na VEGFR. Počet předchozích linií nebyl nijak omezen, byla možná také předléčenost inhibitory PD-1. Studie si jako primární cíl stanovila prokázat prodloužení přežití u nemocných léčených cabozantinibem, sekundárně byly sledovány celkové přežití (OS) a objektivní léčebná odpověď (ORR).

Cabozantinib v rámci studie METEOR (4) byl podáván perorálně v dávce 60 mg jednou denně a everolimus v dávce 10 mg také jednou denně. Redukce dávek cabozantinibu (na 40 mg, případně 20 mg) a everolimu (na 5 mg, nebo 2,5 mg) a přerušení studiové medikace bylo prováděno na základě výskytu a stupně nežádoucích účinků. Výsledná analýza studie (5) ukázala 17 % objektivních odpovědí u cabozantinibu a 3 % u everolimu ($p < 0,0001$). Medián celkového přežití byl 21,4 měsíce v rameni s cabozantinibem vs. 16,5 měsíce pro rameno s everolimem ($HR = 0,66$, $p = 0,00026$). Bylo dosaženo 34 % redukce rizika úmrtí po léčbě cabozantinibem (graf 1). Tohoto úspěchu léčby bylo dosaženo u pacientů všech rizikových skupin podle MSKCC kritérií (graf 2). Medián doby do progresu choroby byl 7,4 měsíce vs. 3,9

Graf 1. METEOR studie: celkové přežití

NE – nedosaženo; MO – měsíce; NO – počet

Choueiri T, et al. Lancet Oncol. 2016; 17(7): 917–927

Graf 2. Celkové přežití léčených cabozantinibem podle rizikových skupin MSKCC

MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; N – počet pacientů

Tab. 1. Studie METEOR, analýza podskupin: doba do progresu onemocnění dle míst nádorových metastáz

podskupina	N	medián PFS (měsíce)		Podíl rizika pro PFS (95% CI)	
		cabozantinib	everolimus		
Plicní metastázy					
Ne	242	7,5	4,7		0,67 (0,48–0,94)
Ano	416	7,4	3,7		0,44 (0,34–0,56)
Jaterní metastázy					
Ne	467	7,5	4,1		0,51 (0,40–0,64)
Ano	191	7,2	3,7		0,56 (0,39–0,80)
Kostní metastázy					
Ne	516	7,4	4,2		0,57 (0,45–0,71)
Ano	142	7,4	2,7		0,33 (0,21–0,51)
				0,125 0,25 0,5 1 2 4	
				Výhodnější cabozantinib	Výhodnější everolimus

N – počet nemocných; PFS – doba do progresu choroby

měsíce pro everolimus ($HR = 0,51$, $p < 0,0001$). Přínos cabozantinibu z hlediska PFS byl nejvyšší u nemocných s viscerálními a kostními metastázami ($HR: 0,26$; 95 % CI: 0,16–0,43) a u nemocných s více jak 3 metastaticky postiženými místy ($HR:$

0,38; 95 % CI: 0,29–0,50) (tabulka 1). Velmi zajímavé bylo zhodnocení vztahu trvání léčby první linie (64 % pacientů léčeno sunitinibem, 44 % pazopanibem) a následné účinnosti cabozantinibu v linii druhé. V případě, že léčba TKI v první linii

Obr. 1. CT snímek nálezu v oblasti pankreatu v roce 2014 **Obr. 2.** CT snímek nálezu v oblasti pankreatu v roce 2016

trvala déle než 6 měsíců, došlo k významnému prodloužení doby do progresu na cabozantinibu ve srovnání s TKI léčbou kratší než 6 měsíců (5,1 vs. 1,9 měsíce) (tabulka 2). Zaznamenané nežádoucí účinky byly obdobného charakteru jako u jiných TKI preparátů. Nejčastějšími nežádoucími příhodami stupně 3 nebo 4 ve skupině léčené cabozantinibem byla hypertenze (15 % vs. 4%), průjem (13 % vs. 2 %), únava (11 % vs. 7 %), syndrom palmárně-plantární erythrodysesthesie (8 % vs. 1 %), anémie (6 % vs. 17 %) a hypomagnezemie (5 % vs. 0 %). Redukci dávky bylo nutné provést u 62 % léčených cabozantinibem a 25 % léčených everolimem.

Kazuistika pacientky léčené cabozantinibem v rámci studie METEOR

Anamnesticky pacientka sdělila, že její matka v 64 letech zemřela na nádor močového měchýře, otec ve věku 76 let zemřel na nádorové onemocnění tlustého střeva. V lednu 1991 byla u naší nemocné provedena radikální nefrektomie vpravo. Histologicky byl verifikován karcinom ledviny ze světlých buněk pT2 N0 M0. Následně byla půl roku léčená hydroxyprogesteronem v injekční formě a poté dispenzarizovaná na spádovém onkologickém oddělení. V lednu 2010 podstoupila levo-

Tab. 2. Vztah mezi délkou léčby TKI v první linii a prodloužení PFS druhou linií cabozantinibem

Podskupina trvání léčby 1. linie VEGFR TKI	N Počet léčených	Medián PFS cabozantinib (měsíce)	Medián PFS everolimus (měsíce)	HR pro PFS	Prodloužení PFS cabozantinib vs. everolimus
> 6 měsíců	466	9,0	3,9	0,62 (0,44–0,89)	5,1 měsíce (2,5x)
< 6 měsíců	190	5,6	3,7	0,48 (0,38–0,62)	1,9 měsíce (1,5x)

strannou hemikolektomii. Patologem byl prokázán středně diferencovaný tubulární adenokarcinom v oblasti lienální flexury, grade 2 s hlenotvorbou, pT3 pN0 (vyšetřeno 14 uzlin) M0. V následujících šesti měsících vzhledem k negativním prognostickým faktorům (obstrukce, hlenotvorba, neznámá hladina CEA před operací) absolvovala adjuvantní chemoterapii režimem FU/FA dle Mayo. Poté byla nemocná sledovaná v pravidelných intervalech. Z dalších anamnestických údajů uvedla, že byla sledovaná ortopedem pro artrózu pravého kolene a kyčle. U obou kloubů byla následně provedena náhrada totální endoprotézou. Pracovala jako úřednice, nekouří, nepije alkohol, příležitostně jednou denně pije kávu. Má dobré sociální zázemí. V červenci 2012 u ní byly v rámci dispenzární kontroly na onkologii zjištěny oboustranně mnohočetné plicní metastázy do velikosti 1 cm a ložisko v oblasti hlavy pankreatu o rozměrech 2,3 × 1,7 cm. Vzhledem k duplicitní onkologické diagnóze, a to adenokarcinomu lienální flexury a klarocelulárnímu karcinomu pravé ledviny byla pacientka odeslána k histologické verifikaci ložisek plicních. 19. 7. 2012 byla provedena atypická klínovitá resekce středního laloku pravé plicе při VATS (videothoraskopie). Následně histologické vyšetření prokázalo metastázu konvenčního karcinomu z renálních buněk v pravé plicі. V polovině září 2012 byla provedena transbulbární biopsie ložiska v oblasti hlavy pankreatu cestou endosonografického vyšetření, punkce ale byla nevytěžná. Dne 26. 9. 2012 bylo u 72leté pacientky zahájeno podání sunitinibu v rámci I. linie léčby metastatického renálního karcinomu ve standardním dávkovacím schématu 4+2, tj. 4 týdny podání a 2 týdny pauza. V té době nemocná neužívala žádnou jinou medikaci. Vzhledem k její velmi úzkostné povaze, kdy se obávala nežádoucích účinků léčby, byla již v úvodu zvolena redukováná dávka sunitinibu 25 mg/den p.o. Již během prvního cyklu se objevila nevolnost stupně 2 (G), a také zvracení, pálení žáhy, afty v dutině ústní a hypertenze, vše stupně 1. Po symptomatické léčbě antiemetiky a nasazení antihypertonic se klinický stav výrazně zlepšil. Kontrolní vyšetření, po 18 týdnech léčby sunitinibem, prokázalo stabilizaci choroby v obou sledovaných lokalizacích, jak v oblasti

plic, tak v oblasti hlavy pankreatu. Během čtvrté série léčby sunitinibem je pacientka akutně hospitalizovaná na chirurgickém oddělení nemocnice v místě bydliště pro výrazné zvracení a přítomnost čerstvé krve ve stolici. Zdroj krve ve stolici objasněn nebyl. Pro opakované zvracení je následně dávka sunitinibu, po schválení úhrady revizním lékařem, redukována na 12,5 mg/den. Další 62 týdnů je pacientka léčená sunitinibem v minimální dávce a terapie nebyla provázena žádným z předem zaznamenaných nežádoucích účinků. Pouze během 13. série se opět objevily afty a zvracení stupně 1. Opakovaně prováděná kontrolní CT vyšetření neprokázala progresi choroby. Účinek prvoliniové léčby pro mRCC trval celkem 20 měsíců, do května 2014. Následně provedené CT vyšetření mediastina a plic, břicha a malé pánve prokázalo velikostní progresi metastázy plicní lokalizované v S6, dále subpleurální a vícečetné metastázy plicní do velikosti 0,5 cm. Nález v oblasti hlavy pankreatu se nezvětšil (obr. 1). Na našem pracovišti v době prokázání progresu onemocnění probíhal nábor do studie METEOR (4). Pacientka splňovala vstupní kritéria studie a podepsala informovaný souhlas. Léčba cabozantinibem v dávce 60 mg/den započala dne 9. 6. 2014. Pacientka užívala jednu tabletu, jednou denně, nalačno před spaním ve 20 hod. Po 21 dnech od zahájení léčby cabozantinibem se projevil velmi významná slizniční toxicita G 3, a to mukositida dutiny ústní, průjem, dále hepatotoxicita G 2 s elevací jaterních testů a hyperbilirubinemií. Byla zaznamenaná dekompenzace hypertenze G 3, hypokalemie, hypokalcemie a laboratorní projevy hypothyreózy. Léčba cabozantinibem byla přerušena po dobu 23 dnů. Následně po zlepšení klinického stavu a úpravě laboratorních parametrů pacientka pokračovala v léčbě cabozantinibem v redukováné dávce, podle doporučení protokolu studie, 20 mg/den. Opět užívala jednu tabletu večer, ve 20 hodin, nalačno. Během léčby redukovanou dávkou jako nejvýznamnější nežádoucí účinek byla pozorována hypertenze G 3. Po úpravě medikace antihypertenzivy se jak systolický, tak diastolický tlak upravit na stupeň nežádoucího účinku 1, který klinicky pacientka nijak zásadně nepocítovala. V rámci následných

Tab. 3. Doporučení v léčbě pokročilého renálního karcinomu

HISTOLOGIE	Riziková skupina	Léčebné doporučení	
		STANDARD	Varianta
Světlobuněčný první linie	Nízké/střední riziko		High-dose IL-2, sorafenib, bevacizumab + low-dose IFN α
	Poor risk		Sunitinib, sorafenib, pazopanib
Světlobuněčný druhá linie	Po cytokinech		Sunitinib
	Po TKI		Axitinib, everolimus, sorafenib
Světlobuněčný třetí linie	Po dvouTKI		Everolimus
	Po TKI a mTOR		Jiný TKI, „rechallenge“
	Po TKI/Nivolumab		Axitinib, everolimus
	Po TKI/Cabozantinib		Everolimus, axitinib

IFN α , interferon α ; IL-2, interleukin-2; mTOR, mechanistic target of rapamycin; TKI, tyrosine kinase inhibitor

Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Annals of Oncology 2016; 27 (Suppl. 5): v58–v68.

kontrol si pacientka nejvíce stěžovala na únavu, průjem, nechutenství, afty v dutině ústní, vše ale stupně toxicity 1. V laboratoři došlo k navýšení jaterních enzymů G 1, byla zaznamenána hypothyreóza G 2. Užívání cabozantinibu i v minimální dávce 20 mg/den mělo pro nemocnou výrazný přínos. První kontrolní vyšetření pomocí rentgenologických metod od zahájení léčby II. linie bylo provedeno v listopadu 2014. CT mediastina a plic, břicha a malé pánve neprokázalo progresi choroby. Velikost ani počet plicních metastáz se nezměnil. Stejný zůstal také rozměr ložiska v oblasti hlavy pankreatu. Významného posunu ve prospěch nemocné bylo dosaženo po 12 měsících užívání

cabozantinibu. Kontrolní CT vyšetření břicha, v září 2015, ložisko v oblasti hlavy pankreatu neprokazuje. V této lokalizaci bylo dosaženo kompletní remise. Nález plicní zůstává od zahájení studiové léčby stacionární. Obdobně příznivý výsledek je popisován také na kontrolním CT vyšetření v červnu 2016 (obrázek 2). Po ukončení studiové terapie v září 2016 je pacientka nadále sledovaná v rámci následných kontrol. Radiologické přešetření provedené koncem roku 2017 progresi choroby neprokázalo. Podáním cabozantinibu po selhání prvoliniové léčby sunitinibem bylo dosaženo dlouhodobé stabilizace metastáz plicních a kompletní remise nálezu v oblasti hlavy pankreatu.

Závěr

Světlobuněčný karcinom ledviny, i ve fázi metastatického onemocnění, je možné terapeuticky dobře ovlivnit a významně takto nemocným prodloužit přežití. Cabozantinib, podaný po selhání prvoliniové léčby inhibitory tyrosinkináz, má pro pacienta významný léčebný přínos. Léčba cabozantinibem výrazně prodloužila celkové přežití, oddálila progresi onemocnění a zlepšila počet objektivních odpovědí u pacientů s pokročilým renálním karcinomem po předchozím podání VEGFR TKI preparátů. Pozorovaný přínos pro přežití byl u pacientů všech kategorií MSKCC rizika. Cabozantinib udržuje dobrou kvalitu života ním léčených pacientů s přijatelným bezpečnostním profilem a tolerabilitou podobnou jiným anti VEGF preparátům. V České republice je k dispozici od 1. 4. 2018 pro léčbu nemocných ve druhé linii terapie pokročilého světlobuněčného karcinomu ledvin ve stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrosinkinázovým inhibitorem, a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické) (6). Přehledné doporučení pro léčbu metastatického světlobuněčného karcinomu ledviny v rámci Evropy (European Society for medical oncology, ESMO) přináší tabulka 3 (7).

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Liungberg B, et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma [online]. Dostupné z: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
2. Modrá kniha. www.linkos.cz
3. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373: 1803–1813.
4. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma N Engl J Med 2015; 373: 1814–1823.
5. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced

6. ced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(7): 917–927.
7. www.olecich.cz
8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Annals of Oncology 2016; 27(Suppl. 5): v58–v68.

www.urologiepropraxi.cz