

Axitinib v léčbě metastatického renálního karcinomu

Igor Richter¹, Josef Dvořák², Věra Hejzlarová¹, Jiří Bartoš¹

¹Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, Liberec

²Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Cíl: Vlastní retrospektivní zhodnocení účinnosti a tolerance axitinibu.

Pacienti a metody: Celkem jsme hodnotili 11 pacientů s metastatickým karcinomem ledviny. Všichni pacienti byli předléčení sunitinibem. Axitinib byl zahájen u všech pacientů v dávce 10 mg/den, ve dvou denních aplikacích. Léčebnou odpověď jsme hodnotili pomocí RECIST 1.1 kritérií na podkladě zobrazovacích metod. Hodnotili jsme celkové přežití (OS) a přežití bez známek progresu (PFS).

Výsledky: Celkem jsme pozorovali toxicitu léčby u každého pacienta, převážně stupně I a II. Celkem tři pacienti byli akutně hospitalizováni pro toxicitu léčby. Jeden pacient zemřel na hemoptýzu. Nepozorovali jsme kompletní remisi onemocnění. Parciální remisi jsme pozorovali u 3 pacientů (27,2 %), stabilizaci nálezu u 5 pacientů (45,5 %), progresu byla primárně popsána u 3 pacientů (27,2 %). Medián PFS byl 13,9 měsíce (95 % CI 4,2–14,9 měsíce). Medián celkového přežití zatím nebyl dosažen. 1leté celkové přežití bylo pozorováno u 59 % pacientů.

Závěr: Léčebné výsledky i tolerance léčby hodnotíme příznivě a axitinib se v rámci našeho oddělení stává pevnou součástí léčebného algoritmu metastatického karcinomu ledvin.

Klíčová slova: renální karcinom, cílená terapie, axitinib, celkové přežití, přežití bez známek progresu.

Axitinib in treatment metastatic renal cell carcinoma

Aim: A retrospective evaluation of efficacy and toleration of axitinib.

Patients and methods: A total of 11 patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated by sunitinib were evaluated. Axitinib was applied in doses 10 mg/kg twice a day. Response rate was evaluated by RECIST 1.1. We defined two parameters: overall survival (OS) and progression free survival (PFS).

Results: We described the toxicity in all patients, predominantly grade I-II. Three patients were hospitalized. One patient died of hemoptysis. We did not describe the complete remission, partial remission we described in 3 patients (27.2 %) and stabilization in 5 patients (45.5 %). Primary progression we found in 3 patients (27.2 %). The median of PFS was 13.9 months (95 % CI 4.2–14.9 months). Median of OS was not reached. 1-year OS we described in 59 % of patients.

Conclusion: The treatment with axitinib we evaluate positively. Axitinib is integral part of treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma.

Key words: renal cell carcinoma, targeted treatment, axitinib, overall survival, progression free survival.

Úvod do problematiky

Zhoubné nádory ledvin představují 1–3 % všech malignit. Česká republika dosahuje prvenství v incidenci zhoubných nádorů ledvin na světě (1). V systémové léčbě metastatického renálního karcinomu se uplatňuje hlavně cílená terapie, kde

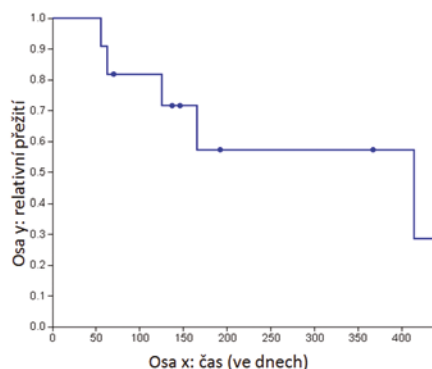
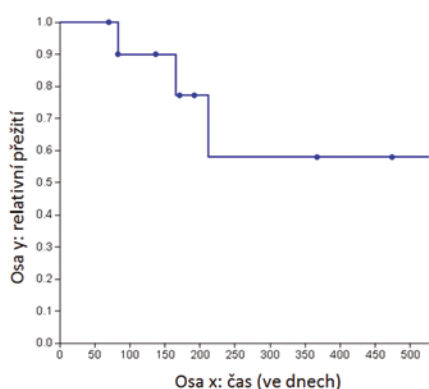
máme v dnešní době standardně definované 3 linie terapie (2). Jedním z novějších preparátů je axitinib, který řadíme do skupiny inhibitorů receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR). V roce 2011 byly publikovány výsledky studie III. fáze AXIS, kde byl axitinib srovnáván se

sorafenibem ve druhé linii metastatického karcinomu ledviny po předchozí léčbě sunitinibem nebo cytokiny (3). Studie prokázala prodloužení přežití bez progresu u pacientů léčených axitinibem. Jednalo se o první přímé srovnání dvou molekul ve vyšší linii terapie. Na podkladě studie



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Igor Richter, Ph.D., Igor.Richter@seznam.cz
Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 357/10, 460 63 Liberec 1-Staré město

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(2): 76–78
Článek přijat redakcí: 31. 12. 2015
Článek přijat k publikaci: 8. 1. 2016

Obr. 1. Přežití bez známek progresu dle Kaplan-Meierové analýzy**Obr. 2.** Celkové přežití dle Kaplan-Meierové analýzy

AXIS byl axitinib schválen k podávání ve II. linii metastatického renálního karcinomu. Na našem oddělení jsme axitinib začali používat od roku 2014. Cílem prezentované práce je retrospektivní zhodnocení pacientů léčených na našem oddělení, posouzení hlavně tolerance a účinnosti.

Pacienti a metody

Od dubna 2014 do listopadu 2015 jsme léčili axitinibem celkem 11 pacientů (9 mužů, 2 ženy). Medián věku pacientů byl 60 let (rozmezí 46–70 let). Všichni pacienti léčení axitinibem měli metastatické postižení a 3 pacienti měli i lokální recidivu po předchozí nefrektomii. Nejčastějším místem metastatického postižení byly lymfatické uzliny, plicce a skelet. Šest pacientů bylo primárně generalizovaných, u 5 pacientů byl vznik metastatického postižení v rozmezí 11 měsíců až 13 let po předchozí nefrektomii. U čtyř pacientů s primární generalizací byla provedena cytoredukční nefrektomie. Všichni pacienti byli předléčení sunitinibem. Medián doby trvání léčby sunitinibem byl 12 měsíců (rozmezí 4–36 měsíců). Jeden pacient byl léčen před sunitinibem aplikací interferonem alfa. Demografický přehled uvádí tabulka 1.

Léčba axitinibem byla zahájena u všech pacientů v dávce 10 mg/den, ve dvou denních

aplikacích. Jeden cyklus terapie trval 28 dnů. Léčebnou odpověď jsme hodnotili pomocí RECIST 1.1 kritérií na podkladě zobrazovacích metod (všichni pacienti měli CT vyšetření). Všichni pacienti léčení axitinibem byli ve výkonnostním stavu 0 nebo 1 dle ECOG.

V rámci statistického hodnocení jsme definovali: Celkové přežití (OS) = doba od zahájení terapie axitinibem do doby úmrtí nebo do doby poslední kontroly u přeživších pacientů (cenzorovaná data). Přežití bez známek progresu (PFS) = doba od zahájení terapie axitinibem do progresu onemocnění nebo do doby poslední kontroly u pacientů bez progresu (cenzorovaná data). K výpočtům jsme použili Kaplan-Meierovu analýzu.

Výsledky

V době hodnocení pacientů (30. 11. 2015) jsou v aktivní léčbě zatím 4 pacienti. Sedm pacientů léčbu ukončilo, šest pacientů z důvodu progresu onemocnění, jeden pacient zemřel na akutně vzniklou hemoptýzu. Celkem jsme pozorovali nežádoucí účinky léčby axitinibem u každého pacienta, převážně stupně I a II. Celkem 3 pacienti byli akutně hospitalizováni pro toxicitu léčby: zhoršení bércevého vředu, zvracení stupně III, a již výše zmíněný pacient s hemoptýzou. Z nehematologické toxicity jsme pozorovali únavu u všech 11 pacientů, nechutenství u 7 pacientů a průjem u 5 pacientů. Nežádoucí účinky v rámci nehematologické toxicity jsou uvedeny v tabulce 2. Vzhledem k toxicitě léčby jsme redukovali dávku axitinibu na 5 mg/den u 4 pacientů. U jednoho pacienta jsme dávku axitinibu navýšili na 15 mg/den s dobrou tolerancí. U většiny pacientů došlo v prvních dvou měsících terapie axitinibem ke zlepšení subjektivního stavu ve srovnání s předchozí terapií sunitinibem. Následně u pacientů docházelo k rozvoji únavy, která byla nejvíce obtěžujícím subjektivním nežádoucím účinkem léčby. Při hodnocení hematologické toxicity axitinibu jsme nepozorovali pokles hemoglobinu, leukocytů ani trombocytů u žádného pacienta. Naopak u 4 pacientů s anémií stupně I-II po předchozí terapii došlo při terapii axitinibem k úpravě hodnot hemoglobinu. Jeden pacient byl v hemodialyzačním programu (stav po oboustranné nefrektomii) s chronickou anémií stupně II, která přetrvávala i v době terapie axitinibem.

Při hodnocení léčebné odpovědi jsme nepozorovali kompletní remisi u žádného pacienta. Parciální remisi jsme pozorovali u 3 pacientů

(27,2 %), stabilizaci nálezu u 5 pacientů (45,5 %), progresu byla primárně popsána u 3 pacientů (27,2 %). Celkový léčebný benefit byl pozorován u 72,7 % pacientů. I po předchozí parciální regresi či stabilizaci pacientů progredovali celkem 3 pacienti, jeden pacient zemřel na hemoptýzu bez nálezu progresu dle CT vyšetření. Čtyři pacienti s léčebnou odpovědí pokračují v léčbě dosud. U pacientů s ukončenou léčbou axitinibem jsme podali 2–15 léčebných cyklů. Celkem jsme pozorovali progresi onemocnění u 6 pacientů. Medián PFS byl 13,9 měsíce (95 % CI 4,2–14,9 měsíce, obrázek 1). V rámci hodnocení celkového přežití jsme pozorovali celkem úmrtí u 3 pacientů. Medián celkového přežití zatím nebyl dosažen (obrázek 2). Jednoleté celkové přežití bylo pozorováno u 59 % nemocných pacientů podle Kaplan-Meierovy analýzy.

Diskuze

Naše práce hodnotila první zkušenosti s axitinibem u pacientů s metastatickým karcinomem ledvin. Všichni pacienti byli předléčení sunitinibem. Jeden pacient byl léčen před sunitinibem cytokiny, které netoleroval. Podle klinických prací je tolerance axitinibu zvladatelná (3, 4). V našem souboru jsme redukovali dávku axitinibu u 4 pacientů pro toxicitu, u jednoho jsme dávku navýšili. Nejvíce limitující byla únava, kterou pozorovali všichni dosud léčení pacienti. Nutnost korekce arteriální hypertenze jsme pozorovali jenom u jednoho pacienta, což mohlo být způsobeno také nastavením antihypertenzní terapie již v době podávání sunitinibu v první linii léčby. Proto jsme nehodnotili vliv vzestupu krevního tlaku na léčebné výsledky. Podle klinických studií II. fáze bylo zjištěno, že u pacientů se vzestupem diastolického tlaku krve došlo ke zlepšení léčebných výsledků (4–6).

Při léčbě axitinibem se často diskutuje možnost dávkové titrace. Dávková titrace axitinibu byla hodnocena v klinické studii II. fáze u nepředléčených pacientů s metastatickým karcinomem ledviny. Celkem bylo hodnoceno 213 pacientů. Axitinib byl navýšen na 10 mg 2x denně u 112 pacientů, u kterých nedošlo k rozvoji hypertenze či dalších významných nežádoucích účinků. Klinická studie neprokázala vliv na přežití bez známek progresu (7). Podle léčebných doporučení lze u axitinibu zvážit navýšení dávky při dobré toleranci až na maximální možnou dávku 10 mg 2x denně (8).

V rámci hodnocení léčebných výsledků prokázala klinická studie AXIS významné prodloužení

Tab. 1. Demografická data souboru pacientů

Věk (roky)	
■ Medián (rozmezí)	60 (46–70)
■ Pacienti nad 60 let (počet/procento)	5 (45,5)
Lokalizace metastáz (počet/procento)	
■ Lymfatické uzliny	9 (81,8)
■ Plíce	6 (54,5)
■ Skelet	4 (36,3)
■ Nadledviny	1 (9)
■ Játra	1 (9)
■ Lokální recidiva	3 (27,2)
Předchozí systémová léčba (počet/procento)	
■ Sunitinib	11 (100)
■ Další jiná systémová léčba	1 (9)
■ Primární generalizované onemocnění (počet/procento)	6 (54,5)

Tab. 2. Přehled nehematologické toxicity u pacientů léčených axitinibem

Nežádoucí účinky	Počet (procento)
Únava	11 (100)
Nechutenství	7 (63,6)
Průjem	5 (45,5)
Bolesti kloubů a svalů	4 (36,3)
Aftózní stomatitida	2 (18,1)
Zácpa	1 (9)
Hemoptýza	1 (9)
Arteriální hypertenze	1 (9)
Nevolnost	1 (9)
Kožní enantém	1 (9)
Bércový vřed – zhoršení nálezu	1 (9)

PFS (6,7 měsíce pro axitinib, 4,7 měsíce pro sorafenib, HR 0,67, 95% CI 0,54–0,81, $p = 0,0001$) (3). Celkové přežití nebylo statisticky významné (11 měsíců pro axitinib, 10,6 měsíců pro sorafenib). Axitinib jako první anti-VEGFR terapie prokázal signifikantně vyšší účinnost přímým srovnáním s jinou cílenou léčbou. V našem souboru jsme prokázali medián PFS 13,9 měsíce, což je více než 2x delší doba ve srovnání s prvními výsledky studie AXIS. Medián OS v našem souboru zatím nebyl dosažen. Naše výsledky mohly být

ovlivněny několika skutečnostmi. Náš soubor představuje zatím malý počet pacientů (celkem 11). Vzhledem k nové možnosti léčby jsme dále pečlivě zvažovali podávání axitinibu jenom u pacientů v dobrém celkovém stavu (převažovali pacienti s performance status 0), kteří mohli více profitovat s terapií axitinibem. V našem souboru byli všichni pacienti předléčení sunitinibem. Axitinib jsme neindikovali ani u jednoho pacienta po předchozím selhání cytokinů. V roce 2014 byla publikovaná post hoc analýza klinické studie AXIS, která hodnotila přínos axitinibu ve vztahu k předchozí léčbě (délka léčby, dosažení odpovědi). Bylo prokázáno statisticky významné prodloužení mediánu PFS (HR 1,966, 95% CI 1,265–3,058, $p = 0,002$) i OS (HR 1,983, 95% CI 1,115–3,525, $p = 0,017$) u pacientů, kde předchozí terapie cytokiny trvala déle než 6,5 měsíce. Vliv délky trvání terapie sunitinibem nepredikoval další léčebné výsledky pro axitinib. Vliv na OS byl prokázán u pacientů léčených sunitinibem se součtem nejdelších rozměrů hodnocených lézí (SLD) menší než 98 mm (98 mm byl medián vstupní hodnoty SLD před

zahájením terapie). U pacientů léčených cytokiny nebyla tato závislost pozorována (9). Vzhledem k zatím malému počtu pacientů jsme podobnou analýzu ve vztahu k předchozí terapii sunitinibem neprováděli.

Axitinib prokázal nejméně 100x nižší inhibiční koncentraci než další VEGFR inhibitory (sorafenib, sunitinib, pazopanib) (10–13). Toto pozorování potvrdila i klinická studie AXIS, kde axitinib prokázal lepší účinnost než sorafenib (3). Nabízí se proto otázka, zda je axitinib účinnější v klinické praxi u nepředléčených pacientů ve srovnání s dalšími VEGFR inhibitory. Byla publikovaná klinická randomizovaná studie III. fáze, která srovnávala axitinib se sorafenibem v první linii léčby metastatického renálního karcinomu u 288 pacientů. Primárním cílem bylo zhodnocení přežití bez známek progresu. Axitinib prokázal delší PFS než sorafenib (10,1 měsíce versus 6,5 měsíce, HR 0,77, 95% CI 0,56–1,05), výsledek ale nebyl statisticky významný. Axitinib statisticky významně zvýšil procento léčebné odpovědi (32% versus 15%, $p = 0,0006$) (14).

Závěrem lze konstatovat, že axitinib patří mezi standardní léčbu II. linie metastatického karcinomu ledvin. Prezentovaná práce hodnotí naše první klinické zkušenosti s axitinibem v klinické praxi u pacientů předléčených sunitinibem. Léčebné výsledky i tolerance léčby hodnotíme příznivě a axitinib se v rámci našeho oddělení stává pevnou součástí léčebného algoritmu metastatického karcinomu ledvin. Cílem onkologického výzkumu je hledání prediktivních faktorů nejenom pro axitinib, ale i další látky využívané v léčbě tohoto závažného onemocnění.

LITERATURA

1. ÚZIS. Novotvary 2011.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer 2015, version 2. 2016. [cit. 11–24–2015].
3. 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.
4. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 975–984.
5. Rini BI, de La Motte Rouge T, Harzstark AL, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4462–4468.
6. Rini BI, Garrett M, Poland B, et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 491–504.
7. Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1233–1242.
8. Finek J. Hledání optimálního algoritmu léčby metastatického nádoru ledvin. *Acta medicae Onkologie* 2015; 7: 8–12.
9. Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *BJC* 2014; 110: 2821–2828.
10. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7272–7283.
11. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327–337.
12. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multitargeted angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2012–2021.
13. Ahmad T, Eisen T. Kinase inhibition with BAY 43–9006 in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6388S–6392S.
14. Hutson TE, Levenson V, Al-shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1287–1294.