Sunitinib v adjuvantní terapii renálního karcinomu

Kateřina Kopečková

Onkologická klinika, 2. LF UK, Fakultní nemocnice Motol, Praha

Přes výrazné rozšíření možností léčby pokročilého karcinomu ledviny v adjuvantní léčbě chyběly randomizované pozitivní studie pro tuto indikaci. Několik studií s imunoterapií založenou na podávání interferonu alfa či interleukinu nepřinesly data o účinnosti tohoto přístupu. Dvě adjuvantní randomizované studie s TKI přinesly kontroverzní výsledky. Studie se sunitinibem či sorafenibem ASSURE neprokázala prodloužení doby bez progresu onemocnění a byla provázena vysokou toxicitou s nutností ukončení terapie v experimentálních ramenech. Adjuvantní studie S-TRAC srovnávající sunitinib s placebem prokázala prodloužení doby do progresu ve srovnání s placebem, 6,8 roku vs. 5,6 roku. Žádná z těchto recentních studií nebrala v úvahu genetické skóre rekurence, které může přesněji určit rizikovou skupinu nemocných profitujících z adjuvantní terapie. V současné době není adjuvantní terapie karcinomu ledvin indikována v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: renální karcinom, adjuvantní léčba, sunitinib, sorafenib.

Sunitinib in adjuvant treatment for renal cell carcinoma

Despite the extensive possibilities of systemic treatment for advanced renal cell carcinoma have been still missing positive adjuvant trials. Several studies with immunotherapy based on interferon alfa or interleukin -2 failed. The adjuvant trials with TKI concluded with conflicting results. The ASSURE study compared sunitinib or sorafenib with placebo was not able to detect any difference in diseases free survival compared to placebo and was associated with high rate of toxicity and discontinuation of treatment. The adjuvant trial S-TRAC comparing sunitinib and placebo resulted in prolonged diseases free survival 6.8 years vs. 5.6 years. None of these trials incorporated a new validated genetic recurrence score to predict the risk of recurrence. The adjuvant systemic treatment for renal cell carcinoma is not recommended in the clinical daily practise today.

Key words: renal cell carcinoma, adjuvant treatment, sunitinib, sorafenib.

Úvod

Léčba pokročilého renálního karcinomu v posledních letech prošla dramatickými změnami těžko srovnatelnými s jinými diagnózami. Celkové přežití nemocných s metastatickou chorobou bylo prodlouženo z jednoho roku až na 3 roky. Díky schválení nových léčebných přípravků ovlivňující klíčové kontrolní imunitní mechanismy můžeme očekávat další zlepšení přežívání nemocných. Intenzivní klinický výzkum se schválením nových molekul neměl korelát v adjuvantní indikaci. Několik málo klinických studií s léčivými přípravky různého mechanismu účinku i radioterapie selhalo.

Adjuvantní studie po nefrektomii se systémovou terapií

Adjuvantní randomizovaná studie s interferonem alfa 6 MUI aplikovaným 3x týdně po dobu 6 měsíců neprokázala přínos imunoterapie (1). Adjuvantní studie s interferonem s eskalací dávek interferonu alfa byla též negativní (2). Další neúspěšnou studií bylo adjuvantní podávání interleukinu -2 (3).

V roce 2016 byly publikovány dvě klinické studie zaměřené na adjuvantní terapii karcinomu ledviny.

Primárním cílem randomizované dvojité zaslepě studie ASSURE bylo srovnání doby bez progresu choroby srovnávající placebo se sunitinibem či sorafenibem v experimentálním rameni. Do studie byli zařazeni pacienti od stadia T1, grade 3 a 4, bez omezení na světlobuněčný typ. Randomizováno bylo 647 nemocných do ramene se sunitinibem, 649 nemocných do ramene se sorafenibem a 647 dostávalo placebo. Vzhledem k vysokému podílu nemocných, kteří ukončili léčbu pro toxicitu, 44 % v rameni se sunitinibem, resp. 45 % se sorafenibem, byla iniciální dávka obou TKI redukována a individu-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Kateřina Kopečková, katerina.kopeckova@fnmotol.cz

Onkologická klinika, 2. LF UK, Fakultní nemocnice Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(1): 11–13

Článek přijat redakcí: 9. 1. 2017

Článek přijat k publikaci: 13. 2. 2017

álně titrována dle tolerance na původní plnou dávku. Doba bez progresu onemocnění byla 5,8 let pro sunitinib, 6,1 roku pro sorafenib a 6,6 let pro placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně 3 a 4 byla hypertenze (17 % sunitinib, 16 % sorafenib), hand-foot syndrom (15 % sunitinib, 33 % sorafenib), kožní vyrážka (sunitinib 2 %, sorafenib 15 %), únava (18 % sunitinib, sorafenib 7 %). V této studii bylo hlášeno 5 úmrtí v souvislosti s léčbou. Jeden nemocný zemřel na infekční kolitidu během užívání sorafenibu, v rameni se sunitinibem zemřeli 4 nemocní, jeden na důsledky neurologické toxicity, další na perforaci žaludku, plicní embolie a progresi choroby. I ve skupině nemocných, kteří byli léčeni redukovánými dávkami TKI byla pozorována vysoká toxicita. Autoři uzavřeli tuto studii jako negativní nedoporučující užití těchto dvou TKI v adjuvantní léčbě. Tyto závěry vedly k předpokladu jiné nádorové biologie na angiogenezi nezávislé na rozdíl od metastatické choroby (4).

Studie S-TRAC zjišťovala účinnost sunitinibu u nemocných s vysokým rizikem po nefrektomii. Tato studie měla dlouhý náběh nemocných od září 2007 do dubna 2011. Do randomizované dvojité zaslepené studie fáze III bylo zařazeno 615 nemocných z 99 center a 21 zemí. Vhodnými nemocnými byli pacienti starší 18 let s diagnózou lokoregionálního karcinomu ledviny stadia III nebo vyššího či s infiltrací regionálních uzlin. Pacientům musel být histologicky verifikovaný světlomučný karcinom bez předchozí terapie, celkový stav dle ECOG 0–2 před nefrektomií a léčba musela být zahájena v rozmezí 3–12 týdnů po nefrektomii. Nepřítomnost metastatické choroby musela být potvrzena pooperačním celotělovým CT vyšetřením. Nemocní s metastatickou chorobou, dediferencovaným karcinomem, jinou sekundární malignitou v předchozích 5 letech, významnou kardiovaskulární anamnézou během posledních 6 měsíců a nekontrolovatelnou hypertenzí nemohli být do studie zařazeni. Nemocní byli stratifikováni podle rizika, ECOG stavu a země původu. Randomizace byla v poměru 1 : 1 do skupiny léčené sunitinibem 50 mg ve schématu 4 + 2 či 2 + 1 či placebem po dobu jednoho roku. Při výskytu žádoucích účinků byla možná redukce na 37,5 mg či přerušení léčby. Léčba byla předčasně ukončena pro neakceptovatelnou toxicitu či progresi choroby. Jelikož se jednalo o registrační studii, byla po zahájení studie ote-

vřena centra i v Číně. V závěrečné publikaci však tato skupina nemocných nebyla hodnocena. Radiologické přehledy probíhaly každých 12 týdnů (CT či MR) první 3 roky a dále každých 6 měsíců až do recidivy či metastatické choroby. Diagnóza recidivy byla potvrzena radiologicky či histologickou verifikací. Primárním cílem studie byla doba bez progresu choroby či objevení se metastáz nebo sekundární malignity či úmrtí. Sekundárním cílem byla doba celkového přežívání, bezpečnost a hodnocení kvality života. Doba trvání léčby byla definována od prvního podání sunitinibu bez ohledu na přerušení léčby. K hodnocení kvality života byly použity validované dotazníky EORTC, QLQ-C30 a evropský EQ-5D dotazník, které nemocní vyplňovali v 1. den každého cyklu. Dále byl sledován výskyt genetického polymorfismu relevantní pro karcinom ledviny a tkáňové biomarkery prognózy. Studie byla původně navržena pro 320 událostí s 90% silou a určení poměru rizik 0,69 mezi sunitinibem a placebem na dvoustranném stupni významnosti 0,05. Během studie byla pozorována kratší doba bez progresu než bylo předpokládáno, proto byl protokol upraven tak, že závěrečná analýza byla provedena 5 let po randomizaci posledního nemocného. Bylo očekáváno 258 událostí, které by vedly k 84% síle k detekci statistické významnosti poměru rizik 0,69. Do závěrečné analýzy byly zahrnuti všichni randomizovaní pacienti. K určení doby bez progresu a celkového přežívání byla použita metoda Kaplan-Mayera s 95% intervalem spolehlivosti. Celkem bylo randomizováno 615 nemocných, 309 bylo léčeno sunitinibem, 306 dostávalo placebo. Medián sledování byl 5,4 roku. Ve skupině nemocných léčených sunitinibem ukončilo léčbu 55,6 %, ve skupině s placebem 69,4 %. Medián trvání léčby byl stejný pro obě skupiny. Ve skupině léčených sunitinibem 54,2 % nemocných během studie bylo bez redukce dávky. Medián doby bez progresu choroby byl 6,8 roku pro skupinu na sunitinibu a 5,6 roku na placebo. Recidiva, sekundární malignita či úmrtí bylo popsáno u 36,6 % subjektů s aktivní léčbou. Tyto výsledky nezávislých centrálních hodnotitelů byly srovnatelné s výsledky vlastních výzkumníků – medián doby do progresu 6,5 let u sunitinibu a 4,5 roku pro placebo. Medián celkového přežití nebylo možno hodnotit pro nezralost dat. Nežádoucí účinky léčby se vyskytly u 99,7 % nemocných na sunitinibu a 88,5 %

nemocných na placebo. Sunitinib byl nejčastěji spojován s výskytem průjmu, palmoplantární erytrodysestézií, hypertenzí, únavou a nauzeou. Nežádoucí účinky stupně 3 a vyššího stupně byly hlášeny u sunitinibu ve 63,4 % a u 31,7 % na placebo. Z důvodů nežádoucích účinků musela být dávka sunitinibu redukována či léčba přerušena u 34,3 %, resp. 46,4 %, v rameni s placebem u 2,0 %, resp. 13,2 %. Pro nežádoucí účinky musela být léčba sunitinibem ukončena u 28,1 %, resp. 5,6 % na placebo. Výskyt renálního karcinomu byl nejčastější příčinou úmrtí pro obě sledované skupiny, sunitinib 75,8 %, placebo 73,4 %. Z pohledu hodnocení kvality života validovanými dotazníky nebyl signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami. Tato studie na rozdíl od předchozí jednoznačně prokázala prodloužení doby bez progresu choroby u nemocných léčených adjuvantní sunitinibem.

V současné době probíhají další randomizované studie v této indikaci, axitinib vs. placebo v tříletém podávání, everolimus vs. placebo v USA. Nábor byl již uzavřen pro studie se sorafenibem, kdy dle opravené studie byla úvodní dávka redukována na 400 mg jedenkrát denně s možností eskalace, a pazopanibem, kde též úvodní dávka byla redukována na 600 mg s možností eskalace. S imunoterapií probíhají klinické studie v adjuvantní indikaci s Oncophage, autologní vakcínou z nádorových buněk, a s monoklonální chimérickou protilátkou cG250 (5). Plánují se studie s antiPD-1/PD-L1 monoklonálními protilátkami. Renální karcinom je značně heterogenní skupinou nádorů lišící se prognózou. Zásadním pro úspěch budoucích adjuvantních studií bude výběr pacientů na základě molekulárně-genetických charakteristik, např. CAIX, CAXII, CXCR3, gelsolin, Ki-67, vimentin, EpCAM, p21, p27, p53, pS6, PTEN, HIF-1alpha, pAkt, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3 jako možných prognostických faktorů (6, 7).

Závěr

Má či nemá se stát adjuvantní terapie renálního karcinomu běžnou klinickou praxí? Tyto dvě studie nebyly zcela identické. Ve studii ASSURE bylo 21 % nemocných s jiným histologickým typem než světlomučným karcinomem. V této studii bylo možné zařazení nemocných již ve stadiu T1 bez uzlinového postižení, zatímco v S-TRAC pacienti bez uzlinového postižení byli

vyloučeni. Rozdíly byly také v dávkování sunitinibu. V průběhu ASSURE studie byla iniciální dávka sunitinibu z důvodu pozorované toxicity redukována na 37,5 mg a byla povolena další množná redukce na 25 mg. V S-TRAC byla iniciální dávka sunitinibu 50 mg a redukce byla možná pouze na 37,5 mg. Nomogramy určující rizika recidi-

vy jsou značně rozdílné a žádná z těchto studií neaplikovala genetické skóre rekurence, které bylo validováno a může přesněji identifikovat nemocné vhodné k adjuvantní terapii. Toto skóre však nezahrnuje další dva geny, které výrazně korelovaly s přežíváním, PBRM1 a BAP1.

V době personalizované medicíny, cílené terapie, medicíny založené na důkazech a s vědomím limitovaných finančních zdrojů se domnívám, že účinná adjuvantní terapie karcinomu ledviny pro správně identifikované rizikové pacienty zatím není reálnou klinickou praxí.

LITERATURA

1. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stage II and III renal cell carcinoma: A multicentric randomized study. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (2): 425–431.
2. Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21(7): 1214–1222.
3. Clark JL, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma. A cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21(16): 3133–3140.
4. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): double blind, placebo controlled, randomized, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10032): 2008–2016.
5. EU Clinical Trials Register [online]. London: European Medicines Agency [cit. 2017–2–2]. Dostupné z: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr>
6. Rini B, Goddard A, Knezevic D, et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet.* 2015; 16(6): 676–685.
7. Kapur P, Pena-Llopis S, Christie A, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: retrospective analysis with independent validation. *Lancet-Oncol.* 2013; 14: 159–167.