

# Axitinib ve druhé linii léčby metastatického renálního karcinomu

Ondřej Fiala<sup>1,2</sup>, Ondřej Šorejs<sup>1</sup>, Tomáš Svoboda<sup>1</sup>, Jindřich Fínek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

**Východiska:** Renální karcinom (RCC) představuje nejčastější maligní nádor ledvin u dospělých, jehož incidence dlouhodobě významně narůstá. Axitinib je antiangiogenní multikinázový inhibitor druhé generace blokující kinázovou aktivitu VEGFR 1, VEGFR 2, VEGFR 3, PDGFR a c-KIT. Efektivita a bezpečnost axitinibu ve druhé linii léčby metastatického RCC byly potvrzeny v několika klinických studiích.

**Kazuistika:** 70letý muž s vícečetnou generalizací RCC byl, po selhání léčby sunitinibem v první linii, léčen axitinibem s velmi dobrým efektem. Při druholiniové léčbě axitinibem bylo dosaženo parciální regrese nálezu a přežití bez progresu v délce trvání téměř 16 měsíců. Léčba probíhala s dobrou tolerancí, bez významnějších projevů toxicity.

**Závěr:** Axitinib představuje moderní preparát cílené léčby metastatického RCC užívaný ve druhé linii, s dobře prokázanou účinností i bezpečností na úrovni klinických studií i v běžné klinické praxi.

**Klíčová slova:** renální karcinom, axitinib, druhá linie, cílená léčba.

## Axitinib in the second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma

**Background:** Renal cell carcinoma (RCC) is the most common malignant tumour of the kidney in adults the incidence of which has been increasing significantly in the long term. Axitinib is a second-generation antiangiogenic multikinase inhibitor capable of inhibiting the kinase activity of VEGFR 1, VEGFR 2, VEGFR 3, PDGFR, and c-KIT. The efficacy and safety of axitinib in the second-line treatment of metastatic RCC have been confirmed in several clinical trials.

**Case report:** A 70-year-old man with multiple metastatic lesions of RCC was, following the failure of treatment with sunitinib in the first line, treated with axitinib with a very good effect. Second-line treatment with axitinib resulted in partial regression and progression-free survival with a duration of nearly 16 months. There was good treatment tolerance, without any significant toxicity.

**Conclusion:** Axitinib represents a modern agent for targeted therapy of metastatic RCC utilized in the second line, with a well-established efficacy and safety in both clinical trials and routine clinical practice.

**Key words:** renal cell carcinoma, axitinib, second line, targeted therapy.

## Úvod

Renální karcinom (RCC) představuje nejčastější maligní nádor ledvin u dospělých, jehož incidence dlouhodobě významným způsobem narůstá. Česká republika je zemí s celosvětově nejvyšší incidencí RCC, ročně je zde diagnostikováno zhruba 3 000 nových případů a zhruba 1 100 pacientů na toto onemocnění umírá (1). Nejčastější histologický typ představuje svět-

lobuněčný renální karcinom, který zaujímá cca 75 % případů, mezi méně časté typy patří papilární karcinom typ I a II (cca 15 % případů), chromofobní karcinom (cca 5 % případů), multilokulární karcinom (cca 3 % případů), karcinom z buněk sběrných kanálků (cca 1 % případů), renální medulární karcinom (cca 1 % případů) a nefroblastom dospělého věku (cca 5 % případů). Raritně se můžeme setkat s primární-

mi sarkomy nebo neuroendokrinními nádory ledvin (2). Základem léčby časných stadií RCC je léčba chirurgická. Zde se s výhodou, pokud to situace umožní, provádí parenchym šetřící výkony, mnohdy laparoskopickým přístupem. Adjuvantní léčba se po radikálním chirurgickém výkonu standardně neprovádí. S iniciálně metastatickým stadiem (mRCC) se můžeme setkat u 20–30 % pacientů (1). Základem léčby lokálně



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D., fiala.o@centrum.cz

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, Alej Svobody 80, 301 00 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(1): 34–37

Článek přijat redakcí: 16. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 24. 1. 2018

pokročilých a metastatických stadií RCC je léčba systémová, i když i zde nachází chirurgická léčba své uplatnění v podobě cytoreduktivních výkonů. Ačkoliv význam cytoreduktivních výkonů následovaných cílenou léčbou moderními preparáty u mRCC zatím nemá oporu v datech z randomizovaných klinických studií, dostupná (většinou retrospektivní) data ukazují na benefit z této léčby, což potvrzují i výsledky metaanalýzy, kterou recentně publikovali Petrelli et al. (3). U pacientů v dobrém výkonnostním stavu a menším rozsahem metastatického postižení je tedy vhodné zvážit provedení cytoreduktivní nefrektomie před zahájením systémové léčby. Systémová léčba mRCC představovala ještě v nedávné minulosti značný problém, neboť se jedná o chemorezistentní nádor. Určitého úspěchu bylo dosaženo zavedením cytokinů, interferonu alfa (IFNa) a interleukinu 2 (IL-2). Zejména při užití vysokodávkovaného IL-2 bylo dosahováno poměrně dobrého efektu, tyto úspěchy byly však zatíženy vysokou mírou toxicity (4). Zlomový pokrok v léčbě mRCC představuje zavedení cílené léčby. Zejména nástup nízkomolekulárních tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) s antiangiogenní aktivitou významným způsobem změnilo pohled na systémovou léčbu mRCC. Základním mechanismem účinku těchto léků je blokáda kinázové aktivity receptorů pro vaskulární endotelový růstový faktor (VEGFR), receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGFR), případně některých dalších kináz, které se významným způsobem podílejí především na regulaci angiogeneze. V současné době je k dispozici již řada těchto preparátů a některé nové jsou zkoumány v klinických studiích. Dalšího pokroku v léčbě mRCC bylo v poslední době dosaženo nástupem moderní imunoterapie v podobě checkpoint inhibitorů.

Axitinib je multikinázový inhibitor druhé generace blokující kinázovou aktivitu VEGFR 1, VEGFR 2, VEGFR 3, PDGFR a c-KIT (5). V současné době je již běžně užíván k léčbě druhé linie u pacientů s mRCC, po selhání léčby sunitinibem nebo cytokiny. V následujícím textu je prezentována kazuistika takto léčeného pacienta.

## Kazuistika

70letý muž, dosud bez závažných onemocnění v osobní anamnéze, chronicky léčen pro dyslipidemii, bez onkologické zátěže v rodinné anamnéze, podstoupil v 5/2005 laparoskopickou

nefrektomii vpravo pro světlobuněčný RCC, pT1b cN0 cM0, G3, následně byl dispenzarizován. V 5/2015 bylo, pro suspektní nález na RTG hrudníku v rámci dispenzární kontroly, provedeno PET/CT s nálezem rozsáhlé generalizace s metastatickým postižením jater, plic, měkkých tkání, peritonea, pleury, lymfatických uzlin retroperitonea, a dále suspektního ložiska v hlavě pankreatu (obrázek 1). Diferenciálně diagnosticky bylo pomýšleno na relaps RCC nebo na duplicitní nádor pankreatu. Následně bylo provedeno endosono pankreatu a diagnostická punkce suspektního ložiska v konfluentu portálních žil a jaterního ložiska. Cytologický nález v obou lokalizacích verifikoval metastatické postižení světlobuněčným RCC. Dle MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) kritérií pacient spadl do prognostické skupiny se středním rizikem (6). V 6/2015 byla zahájena systémová léčba sunitinibem ve standardní dávce 50 mg p.o. denně ve schématu 4/2 týdny. Léčba probíhala s horší tolerancí, byla provázena silnou únavou a nechutenstvím a opakovanými dyspepsiemi. Proto byla dávka redukována postupně až na 25 mg, kterou již pacient toleroval dobře, a léčba dále pokračovala bez nutnosti přerušení. V 7/2016 došlo ke zhoršení celkového stavu pacienta a vícečetné progresi nálezů dle kontrolního CT vyšetření, s patrnou progresí generalizace na pleure, perikardu, bránici, omentu, peritoneu a v měkkých tkáních. Léčba sunitinibem byla

ukončena. Následně, v 8/2016, byla zahájena léčba druhé linie, kde byl použit axitinib v dávce 5 mg p.o. dvakrát denně. Tuto terapii pacient toleroval dobře, bez výraznějších projevů toxicity, došlo i ke zmírnění některých subjektivních obtíží, zejména nechutenství, což vedlo i ke zlepšení celkového stavu pacienta. V 11/2016 bylo provedeno kontrolní CT s významně regredujícím nálezem, došlo k regresi fluidothoraxu vlevo, významné regresi uzlovitých infiltrátů na pleure vlevo (cca o 70 %), regresi metastáz v mezenteriu (cca o 33 %) a regresi metastáz v m. gluteus (cca o 58 %) (obrázek 2). Při další CT kontrole byl patrný pokračující regredující nález s téměř úplnou regresí pleurálních infiltrátů a metastáz v m. gluteus. V 12/2017 došlo ke zhoršení celkového stavu, pacient byl přechodně hospitalizován pro poruchu pasáže GIT, kde při konzervativním postupu došlo postupně ke zlepšení stavu a následné dimisi. Během hospitalizace bylo provedeno kontrolní CT, které potvrdilo progresi nálezů. Aktuálně, v 1/2018 je pacient v péči nutriční poradny, celkový stav se postupně zlepšuje, v plánu je zahájení cílené léčby třetí linie.

## Diskuze

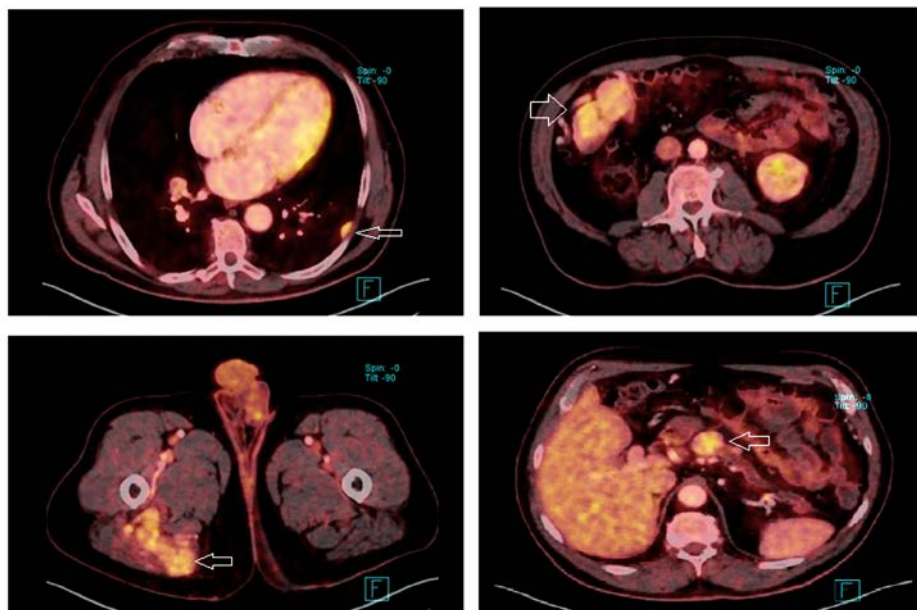
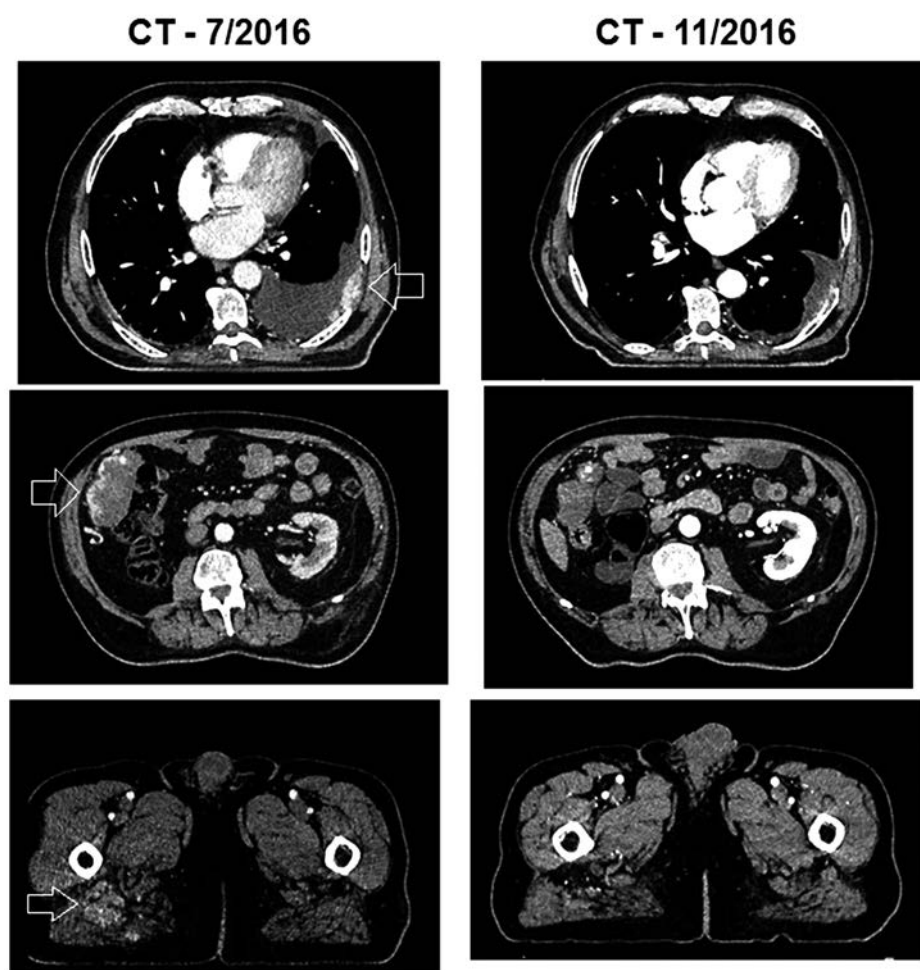
Efektivita a bezpečnost axitinibu ve druhé linii léčby mRCC byly zkoumány v několika randomizovaných klinických studiích fáze II a III (7–9). Tabulka 1 sumarizuje výsledky klinických

**Tab. 1.** Výsledky klinických studií s axitinibem ve druhé linii léčby pacientů s mRCC

Autoři	Fáze	Počet pacientů	Předchozí léčba	Medián PFS (měsíce)	Medián OS (měsíce)
Rixe a kol. (2007) (7)	II	52	cytokiny	15,7 (95 % CI: 8,4–23,4)	29,9 (20,3–NR)
Rini a kol. (2009) (8)	II	62	sorafenib	7,4 (95 % CI: 6,7–11,0)	13,6 (95 % CI: 8,4–18,8)
Rini a kol. (2011) (9, 10)	III	723	sunitinib (53,8 %), cytokiny (34,7 %), bevacizumab + IFNa (8,2 %), temsirolimus (3,3 %)	6,7 (95 % CI: 6,3–8,6)	20,1 (95 % CI: 16,7–23,4)

**Tab. 2.** Výsledky klíčových klinických studií fáze III s moderními cílenými léky ve druhé linii léčby pacientů s mRCC

Studie	Preparát	Komparátor	Medián PFS (měsíce)	Medián OS (měsíce)	Léčebná odpověď	Toxicita (stupeň 3 a 4)
AXIS (9, 10)	Axitinib	Sorafenib	6,7 vs. 4,7 (p < 0,001)	20,1 vs. 19,2 (p = 0,37)	19 % vs. 9 %	hypertenze, průjem, únava
METEOR (14)	Cabozantinib	Everolimus	7,4 vs. 3,8 (p < 0,001)	21,4 vs. 16,5 (p = 0,003)	21 % vs. 5 %	hypertenze, průjem, únava
CheckMate 025 (15)	Nivolumab	Everolimus	4,6 vs. 4,4 (p < 0,001)	25,0 vs. 19,6 (p = 0,002)	25 % vs. 5 %	únava, nauzea, průjem
TARGET (16)	Sorafenib	Placebo	5,5 vs. 2,8 (p < 0,001)	17,8 vs. 15,2 (p = 0,15)	2 % vs. 0 %	průjem, vyrážka, syndrom ruka-noha
RECORD-1 (17)	Everolimus	Placebo	4,9 vs. 1,9 (p < 0,001)	14,8 vs. 14,4 (p = 0,16)	1,5 % vs. 0 %	stomatitida, infekce, pneumonitida

**Obr. 1.** PET/CT snímky před zahájením systémové léčby první linie (5/2015)**Obr. 2.** CT snímky dokumentující regredující nálezy při léčbě axitinibem (7/2016 – před zahájením vs. 11/2016)

studií s axitinibem ve druhé linii léčby pacientů s mRCC. Zásadní výsledky přinesla rozsáhlá randomizovaná klinická studie fáze III, AXIS. Tato studie srovnávala axitinib se sorafenibem po selhání léčby první linie u 723 pacientů s mRCC.

Stran prvoliniové léčby, 389 (53,8 %) pacientů bylo předléčeno sunitinibem, 251 (34,7 %) cytokiny (IL-2 nebo IFNa), 59 (8,2 %) bevacizumabem (respektive kombinací IFNa a bevacizumabu) a 24 (3,3 %) temsirolimem (9). Primárním cílem

studie bylo prodloužení PFS, sekundárním cílem byl rozdíl v OS. Výsledky studie AXIS prokázaly signifikantní prodloužení PFS v rameni s axitinibem (6,7 vs. 4,7 měsíce, HR = 0,66,  $p < 0,0001$ ) (9). Subanalýza zaměřená na typ předchozí léčby ukázala vyšší efektivitu axitinibu ve srovnání se sorafenibem v podskupině pacientů předléčených cytokiny (12,1 vs. 6,5 měsíce, HR = 0,46,  $p < 0,0001$ ) oproti podskupině předléčené sunitinibem (4,8 vs. 3,4 měsíce, HR = 0,71,  $p = 0,01$ ), oproti tomu nebyl prokázán signifikantní rozdíl v PFS mezi axitinibem a sorafenibem u podskupin pacientů předléčených bevacizumabem nebo temsirolimem (9). Výsledky studie neprokázaly významný rozdíl v OS v celkové populaci ani v rámci jednotlivých podskupin dle typu prvoliniové terapie (10). Studie prokázala relativně příznivý bezpečnostní profil axitinibu, u pacientů léčených sorafenibem byl častěji popisován hand-foot syndrom (16 % vs. 5 %), oproti tomu průjem a hypertenze byly častěji popisovány u axitinibu (11 % vs. 7 % a 16 % vs. 11 %) (9). Na základě výsledků studie AXIS získal axitinib v roce 2012 registraci FDA pro léčbu druhé linie mRCC (11). Standardní dávkování axitinibu je 5 mg dvakrát denně. Je zde určitý prostor k individualizaci dávky na základě tolerance léčby. Při výskytu nežádoucích účinků je možné redukovat dávku na 3 mg dvakrát denně a dále na 2 mg dvakrát denně. V případě závažnější toxicity je nutné přerušit léčbu. U pacientů, kteří dobře tolerují dávku 5 mg dvakrát denně, pokud nedošlo k vzestupu krevního tlaku do hypertenzních hodnot ( $\geq 150/90$  mmHg), případně byla hypertenze kompenzována maximálně dvěma antihypertenzivy, a dále se nevyskytly další významné nežádoucí účinky (stupně  $> 2$ ) lze zvážit eskalaci dávky na 7 mg dvakrát denně, případně dále až na maximální dávku 10 mg dvakrát denně. Význam titrace dávky axitinibu byl recentně hodnocen v randomizované klinické studii fáze II, do níž bylo zařazeno celkem 213 pacientů s mRCC, dosud neléčených systémovou léčbou (12). 112 pacientů bylo randomizováno k léčbě axitinibem s titrací dávky vs. axitinibem s placebovou titrací, zbylých 91 pacientů randomizováno nebylo a pokračovalo v počáteční dávce (12). U pacientů léčených titrovanou dávkou axitinibu bylo dosaženo signifikantního zvýšení objektivní léčebné odpovědi oproti skupině s titrací placebem (54 % vs. 34 %,  $p = 0,019$ ), což bylo primárním cílem studie (12). Výsledky studie neprokázaly významný rozdíl v PFS, což bylo sekundárním cílem. Medián PFS

u pacientů léčených titrovanou dávkou axitinibu činil 14,5 měsíce vs. 15,7 měsíce u pacientů ve skupině s titrací placebem (HR = 0,85,  $p = 0,24$ ) (12). Následně byly publikovány výsledky analýzy OS, kde byl zjištěn výrazný trend delšího přežití u pacientů léčených titrovanou dávkou axitinibu, nicméně rozdíl nebyl statisticky signifikantní (42,7 vs. 30,4 měsíce, HR = 0,79,  $p = 0,162$ ) (13). Co se týče významných projevů toxicity (stupně  $> 2$ ), ve skupině pacientů léčených titrovanou dávkou axitinibu byl zaznamenán vyšší výskyt hypertenze (18 % vs. 9 %), průjmu (13 % vs. 4 %) a úbytku hmotnosti (7 % vs. 5 %) (12). Problematika titrace dávky u perorálně užívaných cílených léků je velmi zajímavá a poměrně komplikovaná. Z tohoto pohledu je zmiňovaná studie významná a v mnoha ohledech unikátní. Její výsledky ukazují, že eskalace dávky axitinibu, za určitých podmínek, může být cestou ke zlepšení efektu terapie. Na druhou stranu, tento koncept by měl být dále studován, neboť zde přetrvávají některé nejasnosti. Studie neprokázala signifikantní dopad na PFS, trend delšího OS u pacientů léčených titrovanou dávkou axitinibu může být důsledkem

některých potenciálních bias, zejména s ohledem na relativně nízký počet pacientů, respektive těch ve srovnávaných podskupinách. Dále není jasné, do jaké míry ovlivnila eskalace dávky, a s ní související vyšší počet nežádoucích účinků, kvalitu života pacientů, která ve studii nebyla hodnocena. V neposlední řadě, je třeba zmínit fakt, že pacienti byli léčeni v první linii a není jasné, do jaké míry lze s jistotou extrapolovat takto získané výsledky na pacienty předléčené antiangiogenním TKI, respektive sunitinibem, což je indikace, v níž je axitinib standardně používán.

Ve srovnání s výsledky popisované registrační studie, bylo u pacienta prezentovaného v naší kazuistice dosaženo výrazně delšího PFS v délce trvání téměř 16 měsíců. Léčbu toleroval velmi dobře, po celou dobu byl bez významnějších projevů toxicity. Vzhledem k horší toleranci předchozí léčby sunitinibem a celkovému stavu u pacienta nebyla zvažována možnost eskalace dávky axitinibu.

Systémová léčba mRCC se stále vyvíjí. Možnosti léčby druhé linie se v nedávné době dále rozšířily o některé moderní preparáty,

kteří tak představují konkurenci pro, dnes již v klinické praxi dobře zavedený, axitinib. Sem patří zejména cabozantinib a nivolumab, které prokázaly efektivitu a bezpečnost v randomizovaných klinických studiích fáze III, oba ve srovnání s everolimem (14, 15). Tabulka 2 sumarizuje výsledky klíčových klinických studií s moderními cílenými léky ve druhé linii léčby pacientů s mRCC. Data ukazující přímé srovnání nových preparátů s axitinibem v podmínkách prospektivní randomizované studie však zatím nejsou k dispozici.

## Závěr

Axitinib představuje moderní preparát cílené léčby mRCC užívaný ve druhé linii, s dobře prokázanou účinností i bezpečností na úrovni klinických studií i v běžné klinické praxi. Příznivý efekt i bezpečnostní profil axitinibu dokumentuje předkládaná kazuistika.

*Práce byla financována z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.*

## LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, Verze 7[2007]. Dostupný z [www: http://www.svod.cz](http://www.svod.cz).
- Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, et al. 2004 WHO classification of renal tumours of the adults. *Eur Urol*. 2006; 49(5): 798–805.
- Petrelli F, Coinu A, Vavassori I, et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: A systematic review with a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2016; 14: 465–472.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JL, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(1): 133–141.
- Sonpavde G, Hutson TE, Rini BI, et al. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17(5): 741–748.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 289–296.
- 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(11): 975–984.
- Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(27): 4462–4468.
- 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): 1931–1939.
- Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(6): 552–562.
- Tzoganis K, Skibeli V, Westgaard I, et al. The European Medicines Agency approval of axitinib (Inlyta) for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist*. 2015; 20(2): 196–201.
- 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(12): 1233–1242.
- Rini BI, Tomita Y, Melichar B, et al. Overall Survival Analysis From a Randomized Phase II Study of Axitinib With or Without Dose Titration in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2016; 14(6): 499–503.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1814–1823.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803–1813.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20): 3312–3318.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010; 116(18): 4256–4265.