

# Vlastní zkušenost s axitinibem v léčbě metastatického karcinomu ledviny

Igor Richter<sup>1,2</sup>, Josef Dvořák<sup>2</sup>, Vladimír Šámal<sup>3</sup>, Věra Hejzlarová<sup>1</sup>, Jiří Bartoš<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

<sup>2</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>3</sup>Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

**Východiska a cíl:** Metastatický renální karcinom (mRCC) je typický svou rezistencí ke konvenční chemoterapii. Od roku 2000 dochází k hlubšímu pochopení biologie renálního karcinomu a rozvoji cílené léčby. Jedním z novějších představitelů léčby II. linie mRCC je axitinib, který řadíme mezi selektivní inhibitory tyrozinkinázových receptorů, receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor. Cílem článku je prezentovat vlastní zkušenost tohoto léku v klinické praxi.

**Pacienti a metody:** Od dubna 2014 do července 2017 jsme léčili celkem 17 pacientů axitinibem (13 mužů, 4 ženy) s mRCC. Všichni pacienti byli v první linii předléčení sunitinibem. Axitinib byl podáván v dávce 10 mg/den. Léčebnou odpověď jsme hodnotili pomocí RECIST 1.1 kritérií. V rámci statistického hodnocení jsme definovali: Celkové přežití (OS), přežití bez známek progresu (PFS). Výpočet OS a PFS byl podle Kaplan-Meierovy (KM) analýzy. Dále jsme analyzovali vliv faktorů (délka předchozí léčby sunitinibem, celkový stav podle ECOG, primární generalizace, vliv toxicity léčby) na léčebné výsledky podle KM analýzy s využitím log-rank testu.

**Výsledky:** Toxicita stupně 3–4 se vyskytla v 47,1 % případů a jednalo se výhradně o nehematologické nežádoucí účinky. Medián PFS činil 10,5 měsíců (95 % CI, 3,5–13,8). Medián OS činil 10,63 měsíců (95 % CI, 6,07–28,43). Při hodnocení vlivu jednotlivých faktorů na PFS a OS jsme pozorovali statisticky významné prodloužení PFS u pacientů s výskytem arteriální hypertenze (14,9 versus 9,6 měsíce,  $p = 0,048$ , obrázek 3).

**Závěr:** Naše analýza prokázala dobrou účinnost i zvladatelné nežádoucí účinky u pacientů s metastatickým renálním karcinomem léčených axitinibem v rámci našeho centra.

**Klíčová slova:** karcinom ledviny, cílená terapie, axitinib, toxicita léčby, celkové přežití a přežití bez známek progresu.

## The authors' own experience with axitinib in treating metastatic renal cell carcinoma

**Background and objective:** Metastatic renal cell carcinoma (mRCC) typically exhibits resistance to conventional chemotherapy. Since the year 2000, there has been a more profound understanding of the biology of renal carcinoma and advancement in targeted therapy. Axitinib is one of the more recent agents for the second-line therapy of mRCC classified as selective inhibitors of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase. The aim of the article is to present our own experience with this agent in the clinical practice.

**Patients and methods:** From April 2014 to July 2017, a total of 17 mRCC patients (13 males, 4 females) were treated with axitinib. All patients had been pretreated with sunitinib in the first line. Axitinib was administered at a dose of 10 mg/day. The treatment response was assessed using the RECIST 1.1 criteria. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were defined as part of statistical evaluation. OS and PFS were calculated using the Kaplan–Meier (KM) analysis. Also analysed was the effect of factors (duration of previous treatment with sunitinib, general condition according to ECOG scale, primary generalization, effect of treatment toxicity) on treatment outcomes according to the KM analysis using the log-rank test.

**Results:** Grade 3/4 toxicity occurred in 47.1 % of the cases and it involved solely non-haematological adverse effects. The median PFS was 10.5 months (95 % CI 3.5–13.8). The median OS was 10.63 months (95 % CI 6.07–28.43). When evaluating the effect of the individual factors on PFS and OS, we observed a statistically significant prolonging of PFS in patients who had arterial hypertension (14.9 versus 9.6 months,  $p = 0.048$ , Figure 3).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Igor Richter, Ph.D., Igor.Richter@seznam.cz

Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, Husova 10, 460 63 Liberec

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(2): 83–86

Článek přijat redakcí: 13. 2. 2018

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2018

**Conclusion:** Our analysis demonstrated a good efficacy and manageable adverse effects in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib at our centre.

**Key words:** renal carcinoma, targeted therapy, axitinib, treatment toxicity, overall survival and progression-free survival.

## Úvod

Zhoubné nádory ledvin představují přibližně 1–3 % všech malignit. Česká republika bohužel dosahuje prvenství v incidenci zhoubných nádorů ledvin na světě (1). Metastatický renální karcinom (mRCC) je typický svou rezistencí ke konvenční chemoterapii (2). Od roku 2000 dochází k hlubšímu pochopení biologie renálního karcinomu a rozvoji cílené léčby, jednak proti receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR), jednak proti dráze mTOR. V současnosti máme standardně definované 3 linie cílené terapie pro pacienty s mRCC (3). Jedním z představitelů léčby II. linie mRCC je axitinib, který patří mezi 2. generaci inhibitorů tyrozinkinázových receptorů VEGFR 1, VEGFR 2 a VEGFR 3. Tyto receptory se účastní na patologické angiogenezi, růstu tumoru a progresi metastatického procesu (4). V roce 2011 byly publikovány výsledky registrační prospektivní klinické studie III. fáze AXIS. Do studie byli zahrnuti pacienti s mRCC po předchozí anti-VEGFR terapii (62 % souboru), menší počet byl po selhání cytokinů. Axitinib byl srovnáván se sorafenibem a prokázal významné prodloužení

mediánu přežití bez známek progresu (PFS): 6,7 versus 4,7 měsíce (HR 0,665; 95 % CI, 0,544–0,812,  $p < 0,0001$ ). Jednalo se o první přímé srovnání dvou představitelů cílené terapie ve druhé linii léčby mRCC (5). V roce 2013 byla publikovaná nová analýza dat studie AXIS, která potvrdila významné prodloužení PFS ve skupině pacientů léčených axitinibem (8,3 versus 5,7 měsíce, HR 0,656; 95 % CI, 0,552–0,779,  $p < 0,0001$ ). Medián OS ale prodloužen nebyl (20,1 versus 19,2 měsíce, HR 0,969; 95 % CI, 0,800–1,174,  $p = 0,374$ ). Studie potvrdila postavení axitinibu ve druhé linii léčby mRCC (6). Axitinib jsme začali na našem oddělení používat od roku 2014. V publikované analýze prvních 11 pacientů léčených axitinibem jsme prokázali dobrou účinnost i přijatelnou toxicitu této léčby (7). Nyní prezentujeme zkušenost s léčbou axitinibem po 3 letech jeho podávání.

## Pacienti a metody

Od dubna 2014 do července 2017 jsme léčili celkem 17 pacientů axitinibem (13 mužů, 4 ženy) s mRCC. Průměrný věk pacientů byl 63 let (rozmezí 43–76 let). Nejčastějším místem výskytu metastáz byly plíce, celkem u 12 pacientů. Lokální recidiva se vyskytla u 2 pacientů. Šest pacientů bylo primárně generalizovaných, u 11 pacientů byl vznik metastatického postižení v rozmezí 11 měsíců až 13 let po předchozí primární operační léčbě. Všichni pacienti byli v první linii předléčení sunitinibem. Medián doby trvání léčby sunitini-

bem byl 10,1 měsíců (rozmezí 2,7–72,8 měsíce). Jeden pacient byl léčen před sunitinibem aplikací interferonem alfa. Všichni pacienti léčení axitinibem byli ve výkonnostním stavu 0 nebo 1 dle ECOG. Demografický přehled uvádí tabulka 1. Axitinib byl zahájen u všech pacientů v dávce 10 mg/den, ve dvoudenních 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). 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). Výpočet OS a PFS byl podle Kaplan-Meierovy (KM) analýzy. Dále jsme analyzovali vliv faktorů (délka předchozí léčby sunitinibem, celkový stav podle ECOG, primární generalizace, vliv toxicity léčby) na léčebné výsledky podle KM analýzy s využitím log-rank testu. Coxova regresní analýza proporcíálních rizik nebyla provedena pro nižší počet pacientů v souboru. Statistická analýza byla provedena na úrovni významnosti  $\alpha = 0,05$ .

## Výsledky

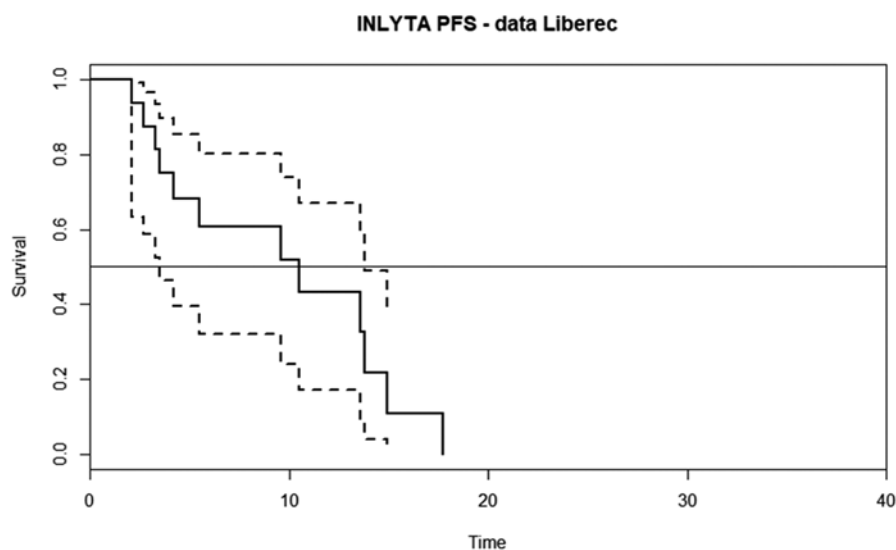
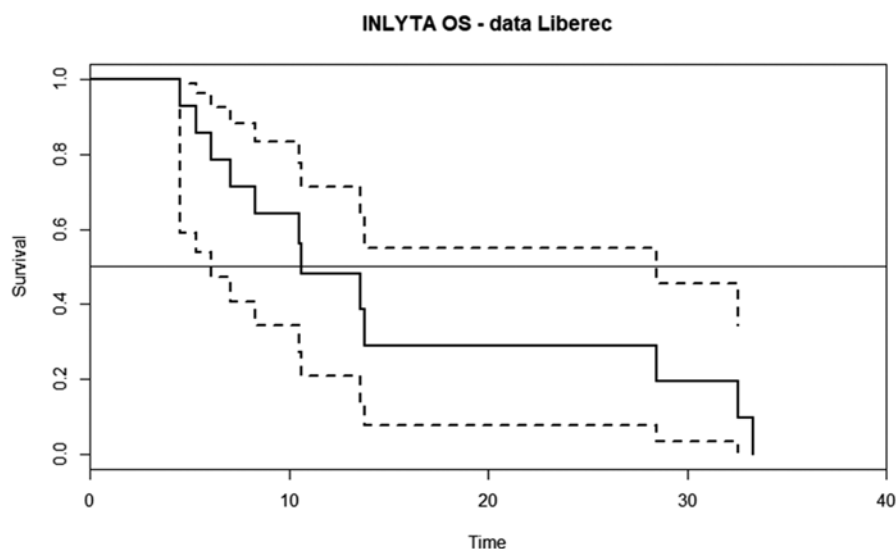
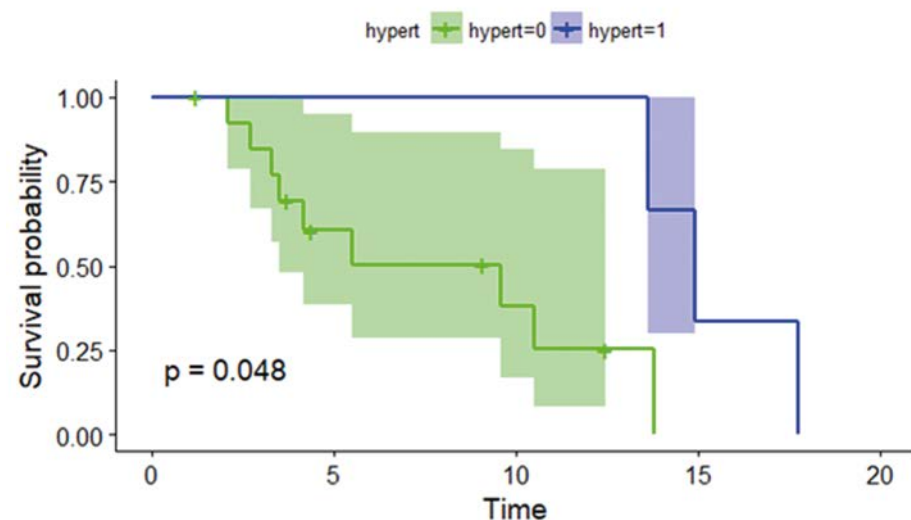
Nežádoucí účinky axitinibu jsme pozorovali u všech pacientů. Toxicita stupně 3–4 se vyskytla

**Tab. 1.** Soubor pacientů léčených axitinibem – charakteristika

Charakteristika souboru	Počet pacientů N (%)
Pohlaví	
■ Muži	13 (76,5)
■ Ženy	4 (23,5)
Věk	
■ Medián (rozmezí) v rocích	66 (43–76)
Lokalizace metastáz	
■ Plíce	12 (70,1)
■ Lymfatické uzliny	10 (58,8)
■ Skelet	3 (17,6)
■ Pankreas	2 (11,8)
■ Štítná žláza	1 (5,9)
■ Játra	2 (11,8)
■ Lokální recidiva	2 (11,8)
Předchozí terapie	
■ Sunitinib	17 (100)
■ Interferon alfa	1 (5,9)
Délka trvání předchozí léčby sunitinibem	10,1 (2,7–72,8)
■ Medián (rozmezí) v měsících	
Celkový stav podle ECOG	
■ ECOG 0	5 (29,9)
■ ECOG 1	12 (70,1)
Provedení nefrektomie	16 (94,1)
Primárně generalizovaní pacienti	6 (27,5)

**Tab. 2.** Přehled toxicity pacientů léčených axitinibem

Přehled nežádoucích účinků	Stupeň 1–2 N (%)	Stupeň 3–4 N (%)
Hematologická toxicita		
■ Anémie	7 (41,2)	0
■ Leukopenie	2 (11,8)	0
■ Trombocytopenie	0	0
Nehematologická toxicita		
■ Únava	8 (47,1)	2 (11,8)
■ Průjem	7 (41,2)	0
■ Nevolnost/zvracení	5 (29,4)	1 (5,9)
■ Arteriální hypertenze	4 (23,5)	3 (17,6)
■ Nechutenství	5 (29,4)	0
■ Zápcha	2 (11,8)	0
■ Kožní toxicita	3 (17,6)	0
■ Hypokalemie	2 (11,8)	0
■ Elevace ALT nebo AST	2 (11,8)	0
■ Stomatitida	1 (5,9)	0
■ Hemoptýza	0	1 (5,9)
■ Bércový vřed	0	1 (5,9)
■ Hematurie	1 (5,9)	0

**Obr. 1.** Přežití bez známek progresu podle KM analýzy**Obr. 2.** Celkové přežití podle KM analýzy**Obr. 3.** Vliv arteriální hypertenze na PFS

ve 47,1 % případů a jednalo se výhradně o nehematologické nežádoucí účinky. Přehled je uveden v tabulce 2. Nejčastějším nežádoucím

účinkem byla únava, průjem a arteriální hypertenze. Pro komplikace léčby axitinibem jsme hospitalizovali celkem 3 nemocné. Jednalo se

o pacienty s hemoptýzou, zvracením a zhoršením bérčového vředu (všechno stupeň 3 toxicity). U jedné pacientky jsme terapii axitinibem přerušili na 7 dnů pro zvracení stupně 3. Dávku axitinibu jsme redukovali z důvodu toxicity celkem u 3 nemocných na 6 mg/den. U jednoho pacienta jsme dávku navýšili při absenci projevů toxicity na 14 mg/den.

Z celého souboru pacientů je aktuálně léčeno celkem 5 nemocných. Léčebná odpověď byla hodnocena u 15 pacientů, ve 2 případech hodnocena nebyla pro kratší dobu léčby. Při hodnocení léčebné odpovědi jsme ani u jednoho pacienta nezaznamenali kompletní remisi. Parciální remisi jsme pozorovali u 4 (26,7 %), stabilizaci onemocnění u 6 (40 %) a progresi onemocnění u 5 (33,3 %) nemocných. Celková kontrola onemocnění představovala (jenom u 15 hodnocených pacientů) 66,7 % případů.

Medián PFS činil 10,5 měsíců (95 % CI, 3,5–13,8, obrázek 1). K datu hodnocení zemřelo 12 pacientů, aktuálně žije 5 nemocných. Medián OS činil 10,63 měsíců (95 % CI, 6,07–28,43, obrázek 2).

Při hodnocení vlivu jednotlivých faktorů na PFS a OS jsme pozorovali statisticky významné prodloužení PFS u pacientů s výskytem arteriální hypertenze (14,9 versus 9,6 měsíce,  $p = 0,048$ , obrázek 3).

Vliv arteriální hypertenze na OS nebyl statisticky významný (28,4 versus 10,5 měsíce,  $p = 0,39$ ). Prokázali jsme statisticky nevýznamné prodloužení PFS (13,6 vs. 7,6 měsíce,  $p = 0,94$ ) a OS (12,1 vs. 10,6 měsíce,  $p = 0,8$ ) u pacientů, kteří byli léčeni v předchozí linii sunitinibem > 12 měsíců. Podobně i pacienti s celkovým stavem ECOG 0 měli delší PFS (14,9 vs. 9,6 měsíce,  $p = 0,27$ ) i OS (32,6 vs. 10,6 měsíce,  $p = 0,43$ ) než nemocní s ECOG 1. Analogicky i pacienti primárně lokalizovaného onemocnění prokázali statisticky nevýznamné prodloužení PFS (10,5 vs. 4,17,  $p = 0,62$ ) a OS (13,6 vs. 8,27,  $p = 0,69$ ) než nemocní s primárně metastatickým onemocněním.

## Diskuze

Prezentované zhodnocení 17 pacientů navazuje na naši první analýzu (7). Podobně jako v minulé práci, i nyní po 3 letech užívání axitinibu v klinické praxi jsme prokázali delší medián PFS než registrační studie AXIS (10,5 versus 8,3 měsíců) (6). V klinické studii AXIS prokázal axitinib výraznější prodloužení mediánu PFS ve srovnání se sorafenibem u pacientů, kteří byli předléčení

cytokiny (12,1 versus 4,8 měsíce) než u nemocných po předchozí léčbě sunitinibem (4,8 versus 3,4 měsíce) (5, 6). V našem souboru byli všichni pacienti předléčení sunitinibem, jeden měl před sunitinibem podány i cytokiny. Výsledky léčby po selhání sunitinibu v naší klinické praxi jsou proto ještě výraznější než v klinické studii AXIS (10,5 versus 4,8 měsíce). Ke kritice našeho souboru patří malý počet hodnocených pacientů. Při analýze jsme dále zjistili jenom nepatrný rozdíl mezi mediánem PFS i OS. Tato skutečnost souvisí opět s menším souborem pacientů, navíc v 5 případech došlo k časnému úmrtí pacientů po progresi na léčbě axitinibem. Výraznější rozdíl mezi PFS a OS vyjadřují 95% intervaly spolehlivosti, které jsou hlavně pro OS široké. Vliv délky trvání předchozí terapie sunitinibem na léčebné výsledky axitinibem jsme v naší analýze neprokázali, i když u pacientů léčených déle než 12 měsíců sunitinibem došlo k prodloužení mediánu PFS o 6 měsíců. Výsledek ale nebyl statisticky významný. Podobné výsledky vlivu předchozí terapie publikovala i post hoc analýza studie AXIS (8). V našem souboru jsme dále prokázali delší PFS a OS u pacientů s celkovým stavem ECOG 0 a primárně lokalizovaném onemocnění. Vzhledem k velikosti souboru byly ale výsledky statisticky nevýznamné, i když rozdíl v OS u pacientů s celkovým stavem podle ECOG 0 byl prodloužen o 20 měsíců ve srovnání s ECOG 1.

Toxicita léčby axitinibem se vyskytla u všech pacientů, převážně stupně 1–2. Management

nežádoucích účinků byl zvládatelný u většiny pacientů v ambulantním režimu, akutně jsme hospitalizovali 3 pacienty. Pacient s hemoptýzou stupně 3 měl již epizody hemoptýzy i v době předchozího podání sunitinibu. Příčinou byla zřejmě i lokalizace plicní metastázy v centrální části plic s infiltrací hlavního bronchu. U dalšího pacienta hospitalizovaného pro bérkový vřed se jednalo o pacienta, který již bérkové vředy měl před zahájením terapie axitinibem. Při léčbě ale došlo ke zhoršení stavu, po lokální i celkové terapii se stav stabilizoval a dále již nezhoršil. S přijatelným zvládáním terapie souvisí i důsledné poučení našich pacientů. V době terapie axitinibem jsme navíc měli několikaletou zkušenost s léčbou inhibitory tyrozinkinázových receptorů a výskytem jejich nežádoucích účinků. Zvýšení krevního tlaku jsme pozorovali celkem u 41,1 % pacientů. Bylo prokázáno, že eskalace krevního tlaku má pozitivní vliv na léčebné výsledky inhibitorů VEGFR (9, 10). Randomizovaná klinická studie II. fáze hodnotila titraci axitinibu u nepředléčených pacientů s mRCC. U nemocných s navýšením dávky na 20 mg/den došlo k významnému zvýšení procenta léčebné odpovědi ve srovnání se skupinou bez navýšení (54 versus 34 %,  $p = 0,019$ ) (11). Subanalýza studie AXIS prokázala, že zvýšení krevního tlaku nad 140/90 v době léčby axitinibem, je nezávislým prediktorem delšího OS (6). V našem souboru jsme pozorovali statisticky významné prodloužení PFS u pacientů s výskytem arteriální hypertenze. Na podkladě

výše zmíněných výsledků lze pro klinickou praxi doporučit možnost titrace dávkování axitinibu: startovací dávka je  $2 \times 5$  mg/den. Po 14 dnech lze dávku navýšit na  $2 \times 7$  mg/den v případě, že nedošlo ke zvýšení krevního tlaku nad 150/90, případně byla nasazena antihypertenzní léčba. Analogicky lze za stejných podmínek navýšit dávku až na  $2 \times 10$  mg/den po dalších 2 týdnech. Nutno ale do úvahy vzít i další možné nežádoucí projevy léčby, které se mohou objevit, případně zvýraznit při navýšení dávky axitinibem.

## Závěr

Naše analýza prokázala dobrou účinnost i zvládatelné nežádoucí účinky u pacientů s metastatickým renálním karcinomem léčených axitinibem v rámci našeho centra. Zdá se, že nejvíce z léčby profitovali pacienti s delší předchozí léčbou sunitinibem, pacienti v lepším výkonnostním stavu, nemocní s primárně lokalizovaným onemocněním a hlavně nemocní s výskytem arteriální hypertenze. Na podkladě prezentovaných dat řadíme aktuálně axitinib k preferovaným možnostem léčby II. linie tohoto závažného onemocnění. Otázkou do budoucna bude po zařazení kabozantinibu a nivolumabu do léčebného algoritmu mRCC definovat postavení axitinibu v této indikaci. K dalšímu možnému postupu dojde i po zhodnocení výsledků klinických studií, které hodnotí kombinaci axitinibu s imunoterapií, zvláště v první linii terapie mRCC.

## LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, Verze 7[2007]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>
2. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M. International variation and trend in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*. 2015; 67: 519–530.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer, version 2. 2017.
4. 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 kinases 1, 2, 3. *Clin Can-*

- cer Res 2008; 14: 7272–7283.
5. 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.
6. 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: 552–562.
7. Richter I, Dvořák J, Hejzlarová V, et al. Axitinib v léčbě metastatického renálního karcinomu. *Onkologie* 2016; 10(2): 76–78.
8. Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, et al. Axitinib ver-

- sus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer* 2014; 110: 2821–2828.
9. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP, et al. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3841–3849.
10. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 763–773.
11. 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.