

SUNITINIB JE ÚČINNÝ V LÉČBĚ POKROČILÉHO KARCINOMU LEDVIN

Onkologie, 2007; 1 (2): 87–88

Úvod

Z nádorů ledvin je karcinom nejčastější (12). Kolem 30 % pacientů má již v době diagnózy vzdálené metastázy (23, 30) a asi u 40 % těch, kteří mají při diagnóze lokalizované onemocnění přibližně, se vzdálená diseminace objeví později (22, 30). K léčbě první linie metastatického onemocnění je indikován interleukin-2 (ILK-2) a interferon alfa (IFN alfa), ale jejich účinnost je nízká (response rate, RR 5–20 %) a medián celkového přežití pouze kolem 12 měsíců (5, 26, 28, 32, 36). Chemoterapie je neúčinná. Studie fáze II se sunitinibem u již předléčených pacientů naznačily, že by mohl být velmi účinný (RR kolem 42 %) (15, 16), což výrazně převýšilo účinnost cytokinů v první linii (8, 28, 36).

Sunitinib je perorální inhibitor tyrozin kinázy, který inhibuje také receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) a receptor pro destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor, PDGFR) (2, 4, 37). Zmíněné receptory tyrozin kinázy hrají v patogenezi renálního karcinomu z jasných buněk klíčovou roli. Současně se účastní regulace von Hippel-Lindauova genu (VHL), který je inaktivovaný až u 80 % sporadických karcinomů z jasných buněk. Yang et al (36) již dříve prokázali, že bevacizumab, protilátka proti VEGF, je u karcinomu ledvin účinný. Tyto okolnosti vedly k závěru, že sunitinib by mohl být u renálního karcinomu také účinný.

V lednu 2007 byla v časopise New England Journal of Medicine publikována randomizovaná studie fáze III srovnávající sunitinib a IFN alfa v první linii léčby metastatického karcinomu ledvin (N Engl J Med 2007; 356: 115–124). Do studie byly zařazeni pacienti splňující následující kritéria: věk nad 18 let, histologicky prokázaný metastatický karcinom ledvin se složkou karcinomu z jasných buněk, žádná předchozí systémová léčba, přítomná měřitelná léze, celkový stav ECOG = 0 nebo 1, adekvátní

hematologické, biochemické, koagulační, jaterní a renální funkce. Pacienti s mozkovými metastázami, nekontrolovanou hypertenzí a klinicky závažným kardiovaskulárním onemocněním během posledního roku byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 pro sunitinib nebo IFN. Sunitinib byl podáván perorálně v dávce 50 mg denně v šestitýdenním režimu, kdy nemocní užívali lék denně po 4 týdny s následnou dvoutýdenní pauzou. IFN alfa byl podáván jako subkutánní injekce třikrát týdně v dávce 3 MU během prvního týdne, 6 MU druhý týden a dále 9 MU. Pokud se vyskytly závažné nežádoucí účinky, dávka sunitinibu i IFN byla modifikována. Léčba byla ukončena při progresi nebo při výskytu netolerovatelných vedlejších nežádoucích účinků.

Výsledky

350 nemocných bylo randomizováno do ramene se sunitinibem, stejný počet do ramene s IFN, oba soubory byly dobře vyvážené a stratifikované. Toxicita stupně 3–4 byla nízká v obou ramenech, ale signifikantně více ve skupině IFN (12 % vs. 7 %, $P < 0,05$). Skupina léčená sunitinibem trpěla vyšším výskytem průjmu (5 % vs. 0 %), zvracení (4 % vs. 1 %), hypertenze (8 % vs. 1 %), hand-foot syndromu (5 % vs. 0 %), $P < 0,05$. Podle očekávání se vyskytly známé vedlejší účinky IFN (zvýšené teploty, třesavka, myalgie, flu-like syndrom), ale byly pouze mírně nebo středně závažné. Leukopenie, neutropenie a trombopenie stupně 3 a 4 byly častější ve skupině se sunitinibem ($P < 0,05$). 12 % pacientů na sunitinibu vs. 7 % na IFN mělo neutropenii stupně 3 nebo 4. Pouze dva nemocní léčení sunitinibem měli neutropenickou febrilii. Sunitinib navodil objektivní odpověď u 31 % pacientů, IFN navodil odpověď u 6 % nemocných, $P < 0,0001$. Doba do progresu (PFS): 11 měsíců v rameni se sunitinibem, 5 měsíců v rameni s IFN, $P < 0,001$. V době analýzy ještě ne-

bylo v žádné skupině dosaženo mediánu celkového přežití.

Závěr

Tato randomizovaná studie ukázala, že nemocní s metastatickým dosud neléčeným karcinomem ledvin, kteří byli léčeni sunitinibem, měli delší PFS než pacienti léčení interferonem. Medián PFS v rameni se sunitinibem (11 měsíců) byl o šest měsíců delší než v rameni s IFN (5 měsíců). Sunitinib navodil objektivní odpověď signifikantně častěji než IFN. Odpověď 30–40 % byla zaznamenána již v předchozích nerandomizovaných studiích, kde byl sunitinib použit v první a druhé linii (15, 16). Tyto výsledky jsou podstatně lepší než u cytokinů nebo chemoterapie (35). Vysoká RR se pozitivně odrazila v lepší kvalitě života u pacientů na sunitinibu, a to i přes nežádoucí vedlejší účinky. Většina nežádoucích účinků sunitinibu se upravila po přerušení léčby nebo po snížení dávky, pro nežádoucí účinky léčbu trvale přerušilo pouze 10 % nemocných.

Pokud se týká srovnání samotných cytokinů, studie srovnávající IFN alfa a interleukin-2 ukázaly, že jsou přibližně stejně účinné (5, 21). V USA byl vysokodávkovaný interleukin-2 pro tuto indikaci registrován v roce 1992 na základě studií, které doložily kompletní remisi u 7 % nemocných (19, 36). Ovšem jeho využití je problematické pro závažné nežádoucí účinky (9, 14).

Další údaje o trvanlivosti odpovědi na sunitinib mohou ještě blíže objasnit relativní přednosti této nové léčby.

Překlad: MUDr. Jaroslav Němec, CSc.

Kuwait Cancer Control Center
Medical Oncology Department
P. O. Box 42262, 70653 Shuwaikh, Kuwait
e-mail: jarnemec@hotmail.com

Literatura

1. Abrams N, Lee LB, Murray LJ, Pyter NK, Cherrington JM. SU1 I248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 471–478.
2. Brucker PS, Yost K, Cashy J, Webster K, Cella D. General population and cancer patient norms for the functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Eval Health Prof* 2005; 28: 192–211. [Erratum, *Eval Health Prof* 2005; 28: 370].
3. Cella D, Yount S, Du H et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol* 2006; 4: 191–199.
4. Cella DF, Tulsky DS, Gray G et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11: 570–579.
5. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CDO1425.
6. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. New York: Chapman and Hall, 1990.
7. Doing data analysis with the multilevel model for change. In: Singer JD, Willett JB. Applied longitudinal data analysis: modeling change and event occurrence. New York: Oxford University Press, 2003: 75–137.

8. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Longterm survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: Suppl1: S55–S57.
9. Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Longterm response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2410–2411.
10. Gnarr JR, Tory K, Weng Y et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994; 7: 85–90.
11. Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG JR, Goldberg MA. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10595–10599.
12. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Beldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 843–852.
13. Kammula US, Whitte DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer* 1998; 83: 797–805.
14. Lam JS, Leppert T, Beldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2005; 23: 202–212.
15. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; 70: 659–663.
16. Linear mixed effects models. In: Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied longitudinal analysis*. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 2004: 187–236.
17. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163–170.
18. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399: 271–275.
19. McDermott DF, Regan MM, Clark I, et al. Randomized phase III trial of highdose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133–141. [Erratum, *J Clin Oncol* 2005; 23: 2877].
20. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal cell carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 14–17.
21. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Bomerbi G et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 832–841.
22. 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.
23. Motzer RI, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289–296.
24. Motzer RI, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16–24.
25. Motzer RI, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.
26. Motzer RI, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–417.
27. Motzer R, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865–875.
28. Motzer R, Murphy BA, Bacik J et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2972–2980.
29. Na X, Wu G, Ryan CK, Schoen SR, di Santagnese PA, Messing EM. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol* 2003; 170: 588–592.
30. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272–1278.
31. Negrier S, Perol D, Ravaud A et al. Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 380s. abstract.
32. O'Farrell AM, Abrams n, Yuen HA et al. SU11248 is a novel FLB tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101: 3597–3605.
33. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
34. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859–2867.
35. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–216.
36. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–434.
37. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3U7–32.