

Előrehaladott vesedaganat szisztémás kezelése: Lehetőségek és Kihívások

Dr. Gyergyay Fruzsina, Országos Onkológiai Intézet

Az áttétes vesesejtes daganat kezelése drámai változáson ment át az utóbbi 5 évben. Jelenleg hét új célzott gyógyszer került be a terápiás választékba. Ezek támaszpontja részben a vaszkuláris endotél növekedési faktor (VEGF), részben az mTOR (mammalian target of rapamycin) jelátvivő rendszer. Az új lehetőségek számos kérdést vetnek fel: az optimális első-, másod- vagy sokadik vonalbeli terápia, valamint a leghatásosabb szekvenca meghatározását. Jelenleg nem állnak rendelkezésünkre validált prognosztikai és prediktív faktorok.

Amazing progress has been made in the treatment of metastatic renal cell cancer during the last 5 years. There are now seven new approved targeted therapies against the vascular endothelial growth factor (VEGF) and mammalian target of rapamycin (mTOR). New paradigm has emerged regarding the optimal schedule, dosage and sequence. Unfortunately there are no well validated prognostic and predictive markers so far. The paper will overview the recommended therapeutic algorithm, focusing on the second line treatment as one of the main challenges of the disease.

A klasszikus kemoterápia kizárólagos évtizedeiben a vesesejtes daganat az egyik legindolensebb tumor típusnak felelt meg. Az 1990-es évektől az immunterápia (Interferon, Interleukin-2) elérhetővé vált. A terápiás válaszarány 10-20%-os volt, a medián túlélés pedig átlagosan 12 hónap. Nagydózisú Interleukin-2 kezeléssel igen jelentős toxicitás mellett, a betegek 5%-nál hosszán tartó, teljes remissziót sikerült elérni [1].

A leggyakoribb szövettani altípus a világossejtes veserák, a vesében előforduló rosszindulatú daganatok több mint 75%-át teszik ki. Jellemző rá a von Hippel-Lindau szuppresszor gén (VHL) funkcióvesztése, melynek következménye a hypoxiát indukáló factor HIF-1alfa, valamint daganatos progressziót indukáló vaszkuláris endotél (VEGF) és trombocita növekedési faktorok (PDGF) aktiválása.

A VEGF szignál blokkolása több módon érhető el: a kerin-gő ligand eltávolítása monoklonális antitest révén (bevacizumab), vagy a receptor blokkolása tirozin kinase inhibitor segítségével (TKI). Több jelenleg már forgalomban levő szer ezen az úton hat: sorafenib, sunitinib, pazopanib és bevacizumab. Az mTOR- egy serine threonin kinase – ugyancsak jelentős terápiás célpont, mely a sejt növekedését, túlélését és az angiogenezist befolyásoló fehérjékre van hatással (1. táblázat).

VEGFr-TKI TERÁPIA

Sorafenib az első regisztrált célzott kezelés a vesedaganat terápiájában. A TARGET (Treatment Approaches in Renal

Regisztráció éve	Klinikai vizsgálat	Gyógyszer
2007	Escudier [2]	Sorafenib
2007	Motzer [3]	Sunitinib
2007	Hudes [7]	Temsirolimus
2007	Escudier [5]	Bevacizumab+ IFN- α
2008	Rini [6]	Bevacizumab+ IFN- α
2008	Motzer [9]	Everolimus
2010	Sternberg [4]	Pazopanib
2012	Rini [10]	Axitinib

1. táblázat
Új célzott gyógyszerek az áttétes vesedaganat kezelésében

Cancer Global Evaluation Trial) vizsgálat 903, az előző cytokin kezelésre refrakter beteget randomizált sorafenib ill. placebo kezelésre. A PFS 5,5 hónap volt 2,8 hónappal szemben. Bár az elsődleges célpont a teljes túlélés (OS) volt, ezt nehezen lehet értelmezni, mert progresszió esetén a betegek aktív kezelési ágra kerültek.

Sunitinib, tirozin kinase inhibitor (TKI) a VEGF-re, a PDGF-re, a cKit-re és a Flt3-ra hat. Elsővonalban (750 beteg), Interferonnal szemben randomizálva a PFS 11 hónap volt 5 hónappal szemben. Ezen vizsgálat alapján a sunitinib elsővonalban standard kezeléssé vált, jó és közepes prognózisú betegeknél.

Pazopanib, szintén TKI hatású, fázis III vizsgálat keretében placeboval szemben randomizálva (435 beteg, 233 előkezelés nélkül) a PFS 9,2 hónap volt 4,2 hónappal szemben. Elsővonalbeli kezelésként alkalmazva a PFS 11 hónap volt.

A sunitinib és pazopanib, a két orálisan alkalmazható TKI hatású szer különböző a különböző kinázok gátlása tekintetében, valamint a terápiás hatásuk és mellékhatásaik sem azonosak.

A bevacizumabot interferonnal kombinálva, interferon monoterápiával szemben két klinikai vizsgálat is összehasonlította. A terápiás válaszarány (31% és 25%) és a PFS 10,2 hónap 5,4 hónappal szemben. A teljes túlélésben nem sikerült különbséget igazolni, mivel a betegek további újabb kezeléseken is részesültek.

Az Axitinibet 2012-ben regisztrálták az Egyesült Államokban sorafenibbel szemben történt fázis III vizsgálatban, előkezelteknél (sunitinib és/vagy cytokin). A remissziós ráta 19%, 9%-kal szemben, a PFS 6,7 hónap 4,7 hónappal szemben ($p < 0,0001$).

mTOR GÁTLÓK

A második kategória a target kezelések csoportjában az mTOR, szerin-treonin kináz gátlók. Az 1970-es években fe-

	Betegcsoport	Javasolt kezelés	Egyéb lehetőségek
1.vonal	MSKCC* jó és közepes prognózis	Sunitinib Bevacizumab+IFN α Pazopanib	Nagy dózisú IL-2** Sorafenib Klinikai vizsgálat
	MSKCC rossz prognózis	Temsirolimus	Sunitinib
Terápia rezisztens ≥2. vonal	Cytokin refrakter	Sunitinib Sorafenib Pazopanib	Bevacizumab+IFN- α Klinikai vizsgálat
	TKI-refrakter	Everolimus Axitinib	Sunitinib Sorafenib Klinikai vizsgálat

*MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
** IL-2: interleukin-2

2. táblázat
Áttétes vesedaganat terápiai algoritmus 2012 [11]

dezték fel, hogy a Húsvét szigeteki (ősi nevén Rapa Nui) talajmintából izolált baktérium törzs, *Streptomyces hygroscopicus*, egy antifungális hatású metabolitot termel. Ez a metabolit egy macrocyclicus lacton, melyet rapamycinnek neveztek el a feltalálási hely tiszteletére. További vizsgálatok igazolták a metabolit immunszuppresszív és sejtproliferációt gátló hatását [8]. Több daganattípusban az mTOR aktivitása fokozott.

A temsirolimus fázis III vizsgálatban interferonnal szemben rossz prognózisú betegeknél teljes túlélésben igazolt előnyt: 10,9 hónapot szemben a 7,3 hónappal.

Az everolimus orálisan alkalmazható mTOR gátló (2. táblázat). Intracellulárisan FKBP-12 fehérjéhez kötődik, komplexet alkotva, mely az mTOR komplex-1 (mTORC1) aktivitását gátolja. Ez a jelátvivő rendszeren keresztül a fehérjék transzlációját és szintézisét gátolja azáltal, hogy az S6 ribosomális protein kinase (S6K1) és az eukariota elongációs factor 4E-kötő fehérje (4EBP-1) aktivitását csökkenti. Közvetve befolyásolják a sejtciklust, az angiogenezist, és a glycolysist szabályozó fehérjéket. Az everolimus csökkenti a VEGF szintjét, gátolja a daganatsejtek, az endothelsejtek, a fibroblastok, az érfali simaizomsejtek növekedését és proliferációját, valamint csökkenti a glikolízist a szolid daganatokban.

RECORD-1 klinikai fázis III kettősvak vizsgálatban napi 10 mg-os orális everolimumst a legjobb palliatív kezeléssel (BSC) hasonlították össze. Áttétes világossejtes vesesejtes daganatos betegeket vontak be a vizsgálatba. A betegek előzőleg sunitinib, sorafenib, vagy mindkét VEGFr-TKI-re progrediáltak. Összesen 416 beteget randomizáltak 2:1 arányban: 277-en az everolimus csoportba, 139-en a placebo csoportba kerültek [12].

Az everolimus az elsődleges célkitűzés tekintetében felülmúlta a placebo csoportot. Az everolimus a progresszió vagy a halál rizikóját 67%-kal csökkentette. Hat hónapnál az everolimussal kezelték 36%-a, a placebo csoportban a betegek 9%-a volt progresszió mentes. A medián progresszió mentes túlélés több mint kétszerese lett az everolimus kezelést kapó betegeknél (4,9 hónap), mint a placebo csoportnál (1,9 hónap) (P <0,0001). Központilag ellenőrzött RE-

CIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kritériumok alapján stabil betegséget 66,8% -ban regisztráltak az everolimumst szedőknél, szemben a placebót kapóknál, ahol ez a szám 32,4% lett [12].

Igazolt klinikai regresszió csak 1,8%-ban fordult elő az everolimus csoportban (0% placeboval). Így a progresszió mentes túlélésben kimutatott előny a stabil betegséget mutató betegcsoportban látható (everolimus csoport 67%-a). A crossover lehetősége miatt a teljes túlélésben nem lehetett kimutatni különbséget. A 139 placeboval kezelt beteg közül 111-en (79,9%) kaptak everolimumst az elsődleges progresszió után. Klinikai előnyt lehetett igazolni minden vizsgált alcsoportban: életkor, nem, MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) prognosztikai kategóriában [12].

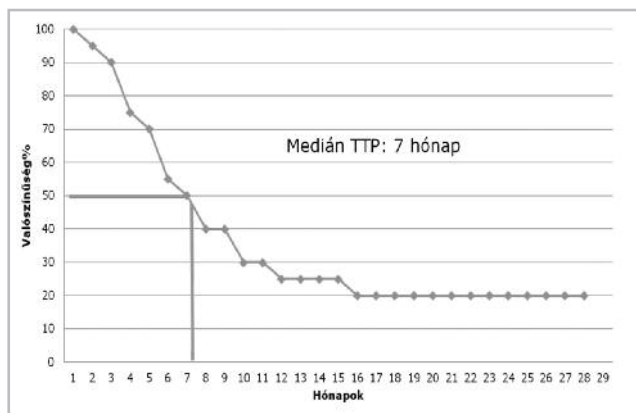
A mellékhatások elsősorban az enyhe vagy közepes fokú csoportba sorolhatók, klinikailag kezelhetőek voltak. A kielégítő életminőséget sikerült megőrizni a kezelés időtartama alatt [12].

Az everolimus mellékhatásai általában jól tolerálhatóak. A súlyosabb mellékhatások ritkán fordultak elő: anémia (13%), fertőzés (10%), fulladás (7%), fáradékonyság (5%) és mukozitis (5%). Nem gyulladásos eredetű pneumonitis 14%-ban fordult elő. A toxicitás könnyen kezelhető és gyorsan visszafordítható [12]. A VEGFr-TKI kezelésekkel tapasztalt mellékhatások (magas vérnyomás, kardiológiai szövödmények, kéz-láb szindróma, hasmenés) itt nem fordulnak elő, ezért ezek everolimus terápia során nem kumuláltak.

A REACT vizsgálat, egy nyílt EAP (extended access program) volt, melynek keretében 1367 beteg jutott kezeléshez. A legtöbb betegnél a legjobb terápiai eredmény a betegség stabilizációja (SD) volt 51,6%-ban, ami összevethető a RECORD-1-ben tapasztaltakkal. A REACT vizsgálatba a nagyszámú beteg bevonása igen gyorsan történt, ami igazolja, hogy milyen nagy az igény egy másodvonalbeli, alacsony toxicitási profillal járó, hatásos kezelésre. A retrospektív alcsoport vizsgálat azt mutatta ki, hogy nincs összefüggés az első vonalban alkalmazott VEGFr-TKI kezelésre adott terápiai válasz és az everolimus kezelés sikere között [13].

A CHANGE egy prospektív klinikai vizsgálat volt Németországban, 113 beteg bevonásával, VEGFr-TKI vagy bevacizumabra kialakult rezisztencia után. A progresszióig eltelt idő (TTP) 9,7 hónap volt. Ezt a kiemelkedő terápiai választ elsősorban a másodvonalbeli kezelések igen magas arányával magyarázzák (66%) a RECORD-1 vizsgálatához viszonyítva (21%) [14].

Az Országos Onkológiai Intézetben 27 előrehaladott világossejtes veserákban szenvedő, az elsődleges VEGFr-TKI kezelésre progrediáló beteget kezeltünk per os adható everolimussal, napi 10 mg dózisban folyamatosan. A medián életkoruk 62 év volt, nem szerinti megoszlásuk: 18 férfi és 9 nő. Négy beteget a jó, 20-at a közepes és 3-at a rossz prognosztikai csoportba soroltunk az MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) kritériumok alapján.



1. ábra
Progresszióig eltelt idő (TTP) Az Országos Onkológiai Intézetben everolimussal kezelt 27 beteg alapján

Mindenki részesült előzetesen VEGFr-TKI terápiában, 14 egyfajta (9 Sunitinib, 5 Sorafenib), 13-an mindkét fajta ke-

zelésben. Betegeinknél az everolimussal elért medián progresszióig eltelt idő 7 hónap volt (1 ábra). Két betegünk jelenleg is, 33 és 27 hónapja részesül everolimus kezelésben, panaszmentesen. Az általunk tapasztalt mellékhatások jól tolerálhatóak és nem térnek el a regisztrációs vizsgálatban közöltektől. A 27 beteg közül csak három esetben döntöttünk mellékhatás miatt a kezelés megszakításáról: egy esetben pneumonitis, két esetben kreatinin érték emelkedése miatt.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az áttétes vesedaganat kezelése egyre biztatóbb területe az onkológiának. Az everolimus a nemzetközi iránymutatások javaslata alapján, valamint a nemzetközi és hazai tapasztalatok eredményei szerint hazánkban is standard terápiaként alkalmazandó készítmény világossejtes vesedaganatban VEGFr-TKI sikertelensége után.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Fyfe GA, Fischer RI, Rosenberg SA et al: Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 14:2410-2411, 1996.
- [2] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-134.
- [3] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-124.
- [4] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 28:1061-1068
- [5] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370:2103-2111.
- [6] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26:5422-5428.
- [7] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2271-2281.
- [8] Hartford CM, Ratain MJ. Rapamycin: something old, something new, sometimes borrowed and now renewed. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82:381-388.
- [9] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372:449-456.
- [10] Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807): 1931-9.
- [11] National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines. Renal Cell Carcinoma [online], nccn.org (2012).
- [12] 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;116:4256–65.
- [13] Grünwald V, Karakiewicz PI, Bavbek SE et al. An international expanded-access programme of everolimus: Addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *Eur J Cancer* (2011),doi:10.1016/j.ejca.2011.06.054
- [14] Bergmann L, Kube U, Kindler M, et al. A noninterventional study of everolimus in metastatic renal cell cancer after use of one VEGFR-TKI: results of a preplanned interim analysis of a prospective study. *J Clin Oncol.* 2011;29(15 suppl):4552.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Gyergyay Fruzsina PhD belgyógyász, klinikai onkológus, klinikai farmakológus szakorvos, az Országos Onkológiai Intézetben. Érdeklődési köre a szolid (elsősorban fej-nyak és urogenitális) daganatok gyógyszeres kezelése, valamint új daganatellenes gyógyszerek és klinikai fejlesztése.