

Výsledky terapie metastatického renálního karcinomu lékem everolimus – analýza údajů z klinického registru RENIS

Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Everolimus – Data from the RENIS Clinical Registry

Büchler T.¹, Dušek L.², Fínek J.³, Poprach A.⁴, Budňáková D.², Kandrnal V.², Jarkovský J.², Bortlíček Z.², Klimeš D.², Abrahámová J.¹, Vyzula R.⁴

¹Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

²Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Radioterapeutické a onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

⁴Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Everolimus je perorální inhibitor kinázy mTOR indikovaný k léčbě metastatického renálního karcinomu (mRCC) s progresí během terapie cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) nebo po ní. Cílem naší práce bylo retrospektivně zhodnotit výsledky terapie lékem everolimus v České republice podle údajů z klinického registru RENIS. Nalezli jsme hodnotitelné údaje o 78 pacientech. Medián přežití bez progresce od zahájení terapie everolimem byl 7 měsíců (95% interval spolehlivosti 2–12 měsíců). Parciální remise nebo stabilizace onemocnění dosáhlo 69 % pacientů. Toxicita terapie byla predikovatelná a závažné nežádoucí účinky se vyskytly jen u 6 % nemocných, nejčastěji šlo o pneumotoxicitu. Léčbou everolimem lze tedy dosáhnout významného klinického prospěchu v populaci těžce předléčených pacientů s mRCC po selhání terapie cílené na VEGF.

Klíčová slova

everolimus – renální karcinom – terapie

Summary

Everolimus is an oral mTOR kinase inhibitor approved for the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) progressing during or after treatment with vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted agents. Using the national RENIS clinical registry, we have retrospectively analysed outcomes of patients treated for mRCC with everolimus. A total of 78 patients were evaluable. Median progression-free survival from the start of everolimus therapy was 7 months (95% confidence interval 2–12 months). Partial response or stable disease was achieved in 69% of patients. Treatment toxicity was predictable and serious adverse events occurred in only 6% of patients the most common being respiratory toxicity. Everolimus therapy provides significant clinical benefit for heavily pretreated mRCC patients after failure of VEGF-targeted therapy

Key words

everolimus – renal cell carcinoma – therapy

Autorský tým deklaroval podporu od společnosti Novartis.

The team of authors declares a support of Novartis.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Fakultní Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 6. 2011

Přijato/Accepted: 18. 7. 2011

Úvod

V terapii metastatického renálního karcinomu (mRCC) bylo v posledních pěti letech dosaženo významného pokroku. U nádoru dříve považovaného za rezistentní vůči systémové léčbě byla prokázána účinnost řady cílených léků zaměřených na ovlivnění metabolických kaskád spojených zejména s vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem (VEGF) a centrální regulační molekulou mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

Everolimus je perorálním inhibitorem kinázy mTOR s antiangiogenními a antiproliferačními účinky. V randomizované studii RECORD-1 byla prokázána jeho

účinnost a bezpečnost v léčbě mRCC s progresí na sunitinibu, sorafenibu či sekvenci těchto tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) [1]. V současnosti je everolimus jediným lékem s prokázaným účinkem v této indikaci. V Evropské unii byl everolimus (Afinitor, Novartis) zaregistrován pro léčbu mRCC v roce 2009 [2] a rozhodnutí o jeho úhradě z veřejného zdravotního pojištění v České republice platí od podzimu 2010.

Cílem naší práce je poskytnout přehled o dosavadních výsledcích terapie everolimem a srovnat výsledky dosažované v České republice s výsledky registrační studie RECORD-1.

Pacienti a metody

Pacienti s mRCC byli léčeni everolimem v 13 komplexních onkologických centrech. Údaje o jejich základních charakteristikách, průběhu a výsledcích terapie byly získány z klinické databáze RENIS a hodnoceny retrospektivně. Uzávěrka dat byla 10. 4. 2011.

Everolimus byl podáván v dávce 10 mg denně (s možností redukce dávky na 5 mg denně) do progresu nebo limitující toxicity. Restaging byl prováděn dle zvyklostí jednotlivých pracovišť, obvykle však jednou za 3 měsíce nebo při klinických známkách progresu. Léčebná odpověď byla hodnocena standardně podle systému RECIST. Přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) pacientů léčených everolimem bylo odhadováno podle Kaplan-Meierova modelu. V popisu základních charakteristik souboru pacientů a toxicity bylo využito sumární statistiky.

Výsledky

Základní charakteristiky pacientů

V registru RENIS byly k datu analýzy údaje o 1 331 pacientech léčených cílenými léky pro mRCC, z toho 78 pacientů bylo léčeno everolimem. Základní charakteristiky pacientů jsou shrnuty v tab. 1. Všichni pacienti byli předléčeni sorafenibem, sunitinibem nebo oběma léky. U 65/78 (83 %) byla důvodem k ukončení terapie TKI progresu.

Průběh terapie a nežádoucí účinky

Počáteční dávka everolimu byla 10 mg u 73 pacientů (94 %) a 5 mg u 5 pacientů (6 %). U 4 pacientů (5 %) byla dávka léku během terapie snížena z 10 mg na 5 mg denně pro nežádoucí účinky. K datu analýzy ukončilo terapii 28/78 pacientů (36 %), z toho 21 (75 %) pro progresu. U 3 pacientů (11 %) byla terapie ukončena pro nežádoucí účinek, u 1 pacienta (4 %) na přání pacienta a u 2 pacientů (7 %) pro těžkou infekci. V jednom případě nebyl důvod ukončení terapie uveden. Medián doby léčby u 28 nemocných s ukončenou terapií byl 2,8 měsíce (rozsah 1–13 měsíců). K datu analýzy žije 66 pacientů (85 %), 10 nemocných (13 %) zemřelo a o osudu 2 pacientů nebyly známy další informace. Výskyt nežádoucích účinků shrnuje tab. 2. Celkem bylo zaznamenáno 23 nežádoucích pří-

Tab. 1. Základní charakteristiky pacientů.

Parametr	
muži/ženy, n (%)	47 (60 %) / 31 (40 %)
věk v době zahájení terapie everolimem medián (rozsah), roky	62 (28–76)
grade primárního nádoru, n (%)	
G1	4 (5 %)
G2	27 (35 %)
G3-4	30 (39 %)
neznámo	17 (22 %)
histologie, n (%)	
světlobuněčný karcinom	75 (96 %)
papilární karcinom	3 (4 %)
výkonnostní stav (WHO) v době zahájení terapie everolimem*, n (%)	
0	18 (38 %)
1	28 (58 %)
2	2 (4 %)
metastatické lokalizace, n (%)	
plicí	53 (68 %)
lymfatické uzliny	25 (32 %)
kosti	19 (24 %)
játra	17 (22 %)
mozek	2 (3 %)
jiné	23 (29 %)
bez metastáz (lokálně pokročilý nádor)	4 (5 %)
nefrektomie před zahájením cílené léčby, n (%)	71 (91 %)
imunoterapie před zahájením cílené léčby, n (%)	53 (68 %)
předchozí cílená terapie, n (%)	
sunitinib	26 (33 %)
sorafenib	17 (22 %)
sunitinib-sorafenib	22 (28 %)
sorafenib-sunitinib	12 (15 %)
sorafenib-sunitinib-temsirolimus	1 (1,3 %)

*údaj je znám pouze pro 48 pacientů

Tab. 2. Počet pacientů s jednotlivými typy nežádoucích příhod a jejich procento v celkovém souboru 78 pacientů.

Nežádoucí účinek	Závažný	Celkem
dýchací	3 (4 %)*	5 (6 %)*
kožní	–	3 (4 %)
hematologický	–	2 (3 %)
metabolický	1 (1 %)	2 (3 %)
únava	–	2 (3 %)
hypertenze	–	1 (1 %)
kardiovaskulární	1 (1 %)	1 (1 %)
kožní – HFSR	–	1 (1 %)
průjem	–	1 (1 %)
jiný	1 (1 %)	4 (5 %)

*U jednoho pacienta se vyskytly dvě respirační nežádoucí příhody, vždy s jiným datem výskytu.

Tab. 3. Souhrn výsledků léčby.

přežití bez progresy	medián 7 měsíců (95% IS 2–12 měsíců)
celkové přežití	medián dosud nedosažen
nejlepší dosažená odpověď*	
CR	0 (0 %)
PR	1 (2 %)
SD	32 (67 %)
CR+PR+SD	33 (69 %)
progrese	15 (31 %)

*údaje jsou dostupné pouze pro 48 nemocných

hod u 14 pacientů (18 %), z toho 6 nežádoucích příhod u 5 pacientů (6 %) bylo hodnoceno jako závažné.

Výsledky terapie

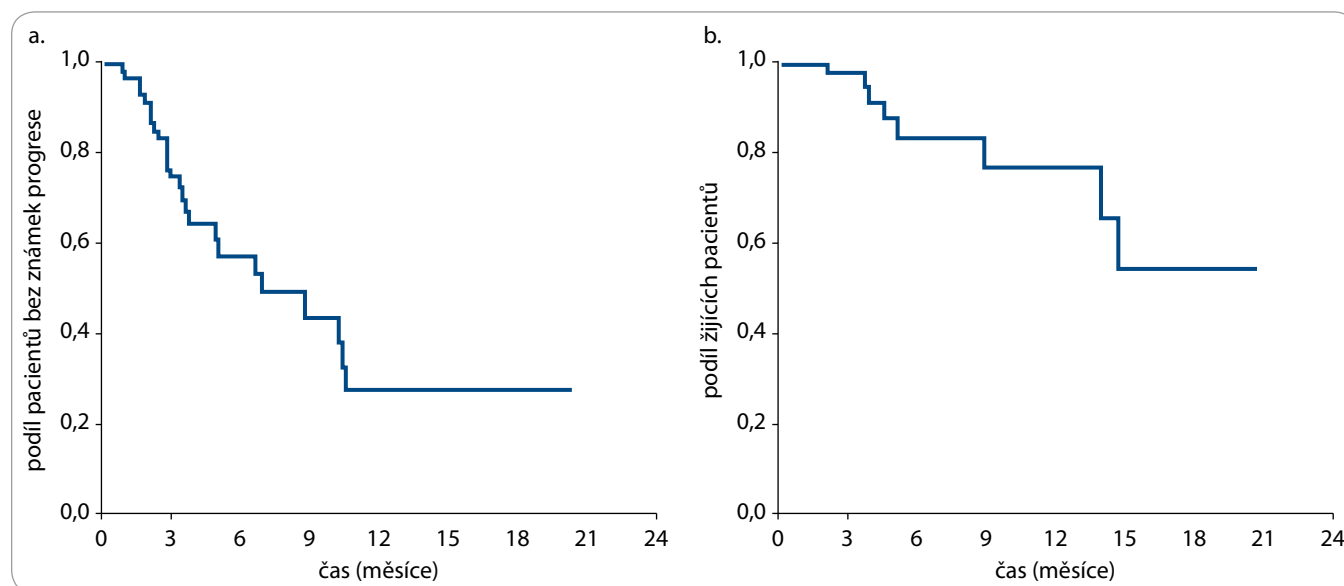
Přehled výsledků terapie je uveden v tab. 3, na obr. 1 jsou zobrazeny křivky pro OS (a) a PFS (b). Podle očekávání nebylo dosaženo kompletních remisí. Prospěch z léčby (tj. procento CR + PR + SD) mělo 69 % nemocných léčených everolimem. V jednom roce od zahájení terapie everolimem přežívalo bez progresy 27 % pacientů (95% IS 9–46 %) a celkem přežívalo 78 % nemocných (95% IS 60–95 %).

Diskuze

Česká republika má ze zatím neobjasněných důvodů nejvyšší incidenci karcinomu ledviny na světě. Incidence renálního karcinomu u nás v roce 2007 byla 27/100 000 obyvatel při mortalitě 12/100 000 obyvatel [3]. Asi u 25–30 % pacientů s renálním karcinomem jsou metastázy zjevné již v době diagnózy, u dalších 20–30 % pacientů s nepokročilým nádorem dojde ke generalizaci po nefrektomii.

Everolimus je lékem s mnoha klinickými aplikacemi. Kromě léčby mRCC se používá jako imunosupresivum při orgánových transplantacích a pro zlep-

šení průchodnosti stentů v kardiologii [4]. K jeho registraci v léčbě mRCC vedly výsledky randomizované studie RECORD-1, v níž byl everolimus srovnáván s placebem u nemocných po selhání sorafenibu, sunitinibu nebo obou těchto TKI. Celkem 416 pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 do ramene s everolimem v dávce 10 mg/den (n = 277) nebo do ramene s placebem (n = 139). Studie byla dvojitě zaslepená a jejím hlavním cílem bylo prokázat rozdíl v PFS a ověřit bezpečnost terapie [1,5]. Podle hodnocení nezávislého panelu dosáhl medián PFS 4,9 měsíce (everolimus) ve srovnání s 1,9 měsíce (pla-



Obr. 1. Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez progresy (a) a celkové přežití (b) pacientů z registru RENIS léčených everolimem.

cebo). Léčba everolimem snížila riziko progresu o 67 % ($p < 0,001$). U 64 % nemocných se podařilo dosáhnout kontroly nemoci (PR + SD). Rozdíl v OS nebyl statisticky významný (14,8 měsíce versus 14,4 měsíce, $p = 0,162$), ale tento výsledek mohl být významně ovlivněn překřížením ramen – až 80 % pacientů randomizovaných původně k placebu dostalo při progresi everolimem.

Nezávislými prognostickými faktory spojenými s kratším OS byly horší výkonostní stav pacientů (*performance status*, PS), hyperkalcemie, anémie a předchozí léčba sunitinibem [5]. Nebyl zaznamenán významný rozdíl v kvalitě života mezi pacienty léčenými everolimem a placebem [6].

Ve srovnání se studií RECORD-1 měli naši pacienti o něco lepší PS (100 % Karnofsky, 28 % ve studii RECORD-1 vs 38 % PS 0 RENIS). Procento nemocných po nefrektomii bylo podobné (97 % RECORD-1 vs 91 % RENIS). Téměř polovina našich pacientů byla předléčena sunitinibem i sorafenibem (44 %), zatímco ve studii RECORD-1 bylo těchto pacientů jen 26 %. Již samotná schopnost podstoupit sekvenční léčbu přitom pravděpodobně koreluje s relativně dlouhým přežitím u mRCC [7]. Dalším potenciálně důležitým rozdílem byla skutečnost, že 17 % pacientů v našem souboru neukončilo předchozí terapii TKI pro progresi, nýbrž

z jiných důvodů (zpravidla pro toxicitu). Ve studii RECORD-1 byla naproti tomu progresu na TKI jednou ze základních podmínek pro zařazení pacientů. Tyto rozdíly mohou být příčinou relativně lepšího PFS v našem retrospektivním souboru ve srovnání se studií RECORD-1. Procento nemocných s prospěchem z léčby (CR + PR + SD) je v našem souboru prakticky stejné jako v randomizované studii (69 % vs 64 %). Samozřejmě, počet nemocných v registru RENIS je dosud relativně malý a doba jejich léčeni krátká.

Závažnými nežádoucími příhodami u pacientů léčených everolimem ve studii RECORD-1 byly zejména infekce (incidence 10 %), dušnost (7 %) a únava (5 %) [5]. Symptomatická pneumonitida se vyskytuje u asi 10 % pacientů léčených everolimem (u přibližně 4 % dosahuje stupně 3, tj. interferuje s běžnými aktivitami a/nebo vyžaduje oxygenoterapii). Ve většině případů jsou klinické projevy pneumotoxicity everolimu reverzibilní po redukci dávky nebo přerušení terapie. Radiologické známky plicní toxicity se objevují dokonce až u 40 % pacientů léčených everolimem [8]. Respirační nežádoucí příhody byly zaznamenány i v našem souboru u 5/78 pacientů (6 %), z toho u 3 (4 %) nemocných byly hodnoceny jako závažné. Údaje o infekčních komplikacích léčby nebylo možné z registru RENIS zjistit.

Podle první analýzy nemocných s mRCC z registru RENIS dosahuje tedy everolimem i mimo klinickou studii dobrého efektu při přijatelné tolerabilitě. Klinického prospěchu z léčby bylo dosaženo u téměř 70 % těžce předléčených nemocných s mRCC.

Literatura

1. 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(9637): 449–456.
2. Afinitor – souhrn informací o přípravku. Poslední aktualizace 17. 05. 2010. European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf.
3. Dušek L, Mužik J, Gelnarová E et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
4. Gabardi S, Baroletti SA. Everolimus: a proliferation signal inhibitor with clinical applications in organ transplantation, oncology, and cardiology. *Pharmacotherapy* 2010; 30(10): 1044–1056.
5. 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.
6. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J et al. Patient-reported outcomes in a phase III study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist* 2011; 16(5): 632–640.
7. Buchler T, Klapka R, Melichar B et al. Sunitinib followed by sorafenib or vice versa for metastatic renal cell carcinoma – data from the Czech registry. *Ann Oncol*. 2011. Epub ahead of print.
8. White DA, Camus P, Endo M et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 396–403.