

# Liečba metastatického svetlobunkového karcinómu obličky po zlyhaní I. línie

**MUDr. Marián Streško, PhD.**

Onkologická klinika, FN Trnava

Renálny karcinóm každoročne postihuje 170 000 ľudí na celom svete a je príčinou úmrtia v 72 000 prípadoch. Liečebné možnosti metastatického svetlobunkového renálneho karcinómu sa v posledných rokoch významne rozšírili zavedením cielenej liečby. V prípade zlyhania prvolíniovej liečby je k dispozícii viacero terapeutických postupov. U pacientov po progresii ochorenia na cytokínoch máme najviac údajov o efektívnosti sorafenibu a axitinibu. U pacientov po zlyhaní anti-VEGFR liečby nie je známe, či sú účinnejšie mTOR, alebo druhogeneračné VEGFR inhibítory. Pri výbere liečebnej stratégie je nevyhnutné brať do úvahy účinnosť a toxicitu predchádzajúcej liečby.

**Kľúčové slová:** renálny karcinóm, VEGFR inhibítory, mTOR inhibítory.

## Treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma after failure of first-line treatment

Renal cell carcinoma annually affects 170 000 people worldwide and is a cause of death in 72 000 cases. In the recent years treatment options for metastatic clear cell renal cell carcinoma have significantly expanded with the introduction of targeted therapy. In case of failure of first-line treatment there is a number of therapeutic options. In patients after disease progression on cytokines we have the most data on the effectiveness of sorafenib and axitinib. In patients after failure of anti-VEGFR treatment it is not known whether more effective are mTOR or second-generation VEGFR inhibitors. When choosing a treatment strategy it is necessary to take into account the efficacy and toxicity of previous treatment. **Key words:** renal cell carcinoma, VEGFR inhibitors, mTOR inhibitors.

**Key words:** renal cell carcinoma, VEGFR inhibitors, mTOR inhibitors.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(4): 226–230

## Úvod

Renálny karcinóm každoročne postihuje približne 170 000 ľudí na celom svete a je príčinou úmrtia asi v 72 000 prípadoch. Mnoho pacientov má iniciálne neresekabilné ochorenie a takmer u 30 % pacientov s iniciálne lokalizovaným ochorením dochádza k vzniku metastáz. Liečebné možnosti metastatického renálneho karcinómu sa v posledných rokoch významne rozšírili zavedením cielenej liečby. Renálny karcinóm je chemorefraktérne ochorenie, ktorého liečba bola pred zavedením cielenej terapie založená na cytokínoch, predovšetkým interferóne alfa a interleukíne 2. Vysokodávkovaný interleukín navodzoval zriedkavo dlhodobé odpovede a interferón alfa mal malý vplyv na zlepšenie celkového prežívania.

Inhibítory VEGFR (receptor pre vaskulárny endotelový rastový faktor) a inhibítory mTOR (inhibítory cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu) predstavujú v súčasnosti novú liečebnú možnosť pri metastatickom renálnom karcinóme a výrazne zlepšili prognózu tohto ochorenia.

V prvej línii je štandardom liečba VEGFR inhibítormi alebo cytokínmi. Cytokíny sú v súčasnosti používané menej často. V prípade zlyhania prvolíniovej liečby je k dispozícii viacero terapeutických postupov. Po zlyhaní interferónu alfa sú liekom voľby VEGFR inhibítory. V prípade zlyhania VEGFR inhibítorov sú liekom voľby mTOR inhibítory alebo druhogeneračné VEGFR inhibítory.

## II. líniová liečba – svetlobunkový karcinóm

### Progresia po cytokínoch

**Axitinib (level IA)** je silný, selektívny, druhogeneračný inhibítory VEGF receptorov. Jeho účinnosť je v porovnaní s prvogeneračnými VEGFR inhibítormi 50- až 450-násobne vyššia (1). Axitinib pôsobí selektívnejšie, čo má za následok menej nežiaducich účinkov. Jeho efektívnosť u pacientov s ochorením refraktérnym na cytokíny bola dokázaná v štúdií fázy II, kde celkové odpovede dosiahli 44 % a medián času do progresie bol 15,7 mesiaca, s celkovým preživaním 29,9 mesiaca (2). V štúdií AXIS bol pri analýze pacientov refraktérnych na cytokíny medián času do progresie 12,1 mesiaca pri axitinibe a 6,5 mesiaca pri sorafenibe ( $p < 0,0001$ ) (3). Mediány času do progresie v oboch uvedených štúdiách boli porovnateľné s výsledkami štúdií so sunitinibom, s pazopanibom alebo bevacizumabom v kombinácii s interferónom alfa, kde boli zaradení pacienti bez predchádzajúcej liečby. Pri nedávno publikovanej analýze celkového prežívania sa rozdiel medzi liečebnými skupinami nepotvrdil (29,4 mesiaca vs. 27,8 mesiaca) (4).

**Sorafenib (level IA)** bol prvý multikinázový inhibítory, ktorý bol schválený na liečbu pokročilého karcinómu obličky. Bolo to na základe klinickej štúdie TARGET, v ktorej bol porovnávaný s placebom u pacientov po predliečení

cytokínmi (asi 20 % pacientov nebolo cytokínmi predliečených) (5). Čas do progresie ochorenia bol predĺžený z 2,8 mesiaca na 5,5 mesiaca ( $p < 0,001$ ). Medián celkového prežívania pri prvej analýze bol pred povolením „cross-overu“ 14,7 mesiaca v placebovej skupine a pri sorafenibe nebol dosiahnutý. O 6 mesiacov neskôr, keď takmer polovica pacientov v placebovej skupine prešla po progresii na liečbu sorafenibom, bol medián celkového prežívania 19,3 mesiaca pri sorafenibe a 15,9 mesiaca pri placebe ( $p = 0,02$ ). Tento rozdiel nebol štatisticky signifikantný. Najčastejším nežiaducim účinkom bola kožná toxicita a hnačky. Pre nežiaduce účinky prerušilo liečbu 21 % pacientov. Pri finálnej analýze celkového prežívania v celej „intent-to-treat“ populácii sa nezistil signifikantný rozdiel v prežívaní (17,8 mesiaca vs. 15,2 mesiaca) (6). Avšak pri analýze celkového prežívania u pacientov bez „cross-overu“ bol tento rozdiel signifikantný (17,8 mesiaca vs. 14,3 mesiaca,  $p = 0,0287$ ).

**Pazopanib (level IIA)** je ďalší tyrozínkinázový inhibítory, ktorý v štúdií fázy III signifikantne predĺžil čas do progresie ochorenia a zvýšil počet celkových odpovedí v porovnaní s placebom (7). Do tejto štúdie boli zaradení pacienti bez predchádzajúcej liečby aj pacienti predliečení interferónom alfa, ktorí tvorili 46 %. Medián času do progresie u pacientov predliečených interferónom alfa sa predĺžil z 4,2 mesiaca na 7,4 mesiaca ( $p < 0,001$ ). Údaje o celkovom preží-

vaní neboli doteraz publikované. Chýbajú údaje o porovnaní celkového prežívania.

**Sunitinib (level IIIA)** ako ďalší VEGFR inhibítor potvrdil prvýkrát svoju efektivitu v štúdiu fázy II u pacientov s ochorením refraktérnym na cytokíny, ktorá sa stala základom na jeho schválenie v tejto indikácii (8). Väčšina štúdií so sunitinibom je zameraná na prvú líniu metastatického svetlobunkového karcinómu obličky.

### Progresia po VEGFR inhibítoroch

U pacientov s progresiou ochorenia pri liečbe VEGFR inhibítormi sú k dispozícii dve liečebné možnosti – terapia mTOR inhibítormi alebo pokračovanie iným VEGFR inhibítorom.

### Teória vzniku rezistencie na VEGFR inhibítory

Pri svetlobunkovom renálnom karcinóme bola zistená strata funkcie von Hippel-Lindau génu (VHL), čo vedie k poruche regulácie VEGF proteínu, k jeho nadmernej expresii, a tým zvýšenej angiogenéze v nádorovom tkanive. Žiadny z existujúcich VEGFR inhibítorov nedokáže zablockovať všetky angiogénne signálne dráhy. Nádorové bunky sú schopné adaptovať sa na túto inkompletnú blokádu, čo spôsobuje ich rezistenciu na liečbu a vedie k progresii ochorenia (9). Adaptácia nádoru prebieha viacerými mechanizmami.

Obnovovanie angiogenézy sa uskutočňuje cez mutácie, epigenetické programovanie a remodeláciu stromálneho mikroprostredia.

■ Nádorové bunky strácajú závislosť od angiogenézy. Túto dráhu nahrádzajú inými dráhami, ktoré ovplyvňujú prežívanie nádorových buniek. Hypoxia v nádorovom tkanive navodená VEGFR inhibítormi spúšťa signálne dráhy, ktoré vedú k zvýšenej agresivite tumoru a metastázovaniu (10).

Klinické údaje naznačujú, že rezistencia na ciele liečbu je dočasná, čo potvrdzuje aj fakt, že táto liečba môže byť účinná vo viacerých následných líniách. Rôzne VEGFR inhibítory a mTOR inhibítory majú špecifické ciele svojej účinnosti a rôzne farmakokinetické vlastnosti, čo spôsobuje ich neskríženú rezistenciu (11).

### VEGR inhibítory

**Axitinib (IB):** Ako už bolo uvedené, axitinib je silný, selektívny inhibítor VEGF receptorov. V štúdiu AXIS bol axitinib priamo porovnávaný so **sorafenibom** u pacientov, ktorí mali progresiu na prvolínovej liečbe (3). Išlo o prvú štúdiu, ktorá priamo porovnávala dva VEGFR inhibítory. Progresiu na sunitinibe malo 54 % pacientov

**Tabuľka 1.** Možnosti 2-líniovej liečby

II. línia	Prvá možnosť	Alternatívna možnosť
Po cytokínoch	Axitinib	Pazopanib
		Sunitinib
Po VEGFR inhibítormi	Sorafenib	Bevacizumab
		Temsirolimus
	Everolimus	
	Axitinib	Klinické štúdie
	Sorafenib	

a 35 % malo progresiu na cytokínoch. Pri liečbe axitinibom došlo k výraznému predĺženiu času do progresie v porovnaní so sorafenibom (6,7 mesiaca vs. 4,7 mesiaca  $p < 0,0001$ ). U pacientov, ktorí mali progresiu na sunitinibe, bol tento rozdiel menší (4,8 mesiaca vs. 3,7 mesiaca,  $p = 0,0107$ ). Výsledky tejto štúdie potvrdzujú hypotézu, že biochemicky silnejší inhibítor VEGF receptorov môže mať účinnosť aj u pacientov, ktorí mali progresiu na predchádzajúcej anti-VEGFR liečbe. Predĺženie času do vzniku príznakov ochorenia je jedným z hlavných cieľov liečby nevyliciteľného ochorenia. Predĺženie času do progresie ochorenia s výskytom nižšieho počtu nežiaducich účinkov je jedným z hlavných výsledkov tejto štúdie. Nežiaduce účinky axitinibu ako hnačky, hypertenzia a slabosť sú podobné ostatným VEGFR inhibítormi. Vzhľadom na to, že ide o selektívne pôsobiaci VEGFR inhibítor, podstatne nižší bol výskyt kožnej a hematologickej toxicity. Pri analýze celkového prežívania sa nedokázal rozdiel medzi liečebnými ramenami (20,1 mesiaca vs. 19,2 mesiaca) (4). Efekt liečby na celkové prežívanie bol pravdepodobne ovplyvnený následnou liečbou, ako aj dlhým časom prežívania pacientov po progresii ochorenia.

### mTOR inhibítory

**Everolimus (level IIA)** je perorálny mTOR inhibítor s dokázanou účinnosťou v druhej línii pokročilého karcinómu obličky. Účinnosť a bezpečnosť everolimu u pacientov, ktorí boli refraktérni na anti-VEGFR liečbu, bola dokázaná v štúdiu RECORD-1 (12, 13). V tejto štúdiu bol everolimus porovnávaný s placebom. Prežívanie bez progresie hodnotené centrálnou a investigátorom podľa RECIST kritérií bolo 4,9 a 5,5 mesiaca u pacientov, ktorí dostávali everolimus a 1,9 mesiaca u pacientov, ktorí užívali placebo. Tento rozdiel bol štatisticky významný ( $p < 0,001$ ) a riziko progresie ochorenia bolo redukované o 67 %. U pacientov, ktorí mali progresiu ochorenia po placebe a následne užívali everolimus, bolo prežívanie bez progresie ochorenia 5,1 mesiaca. Čas do progresie ochorenia bol závislý aj od

predchádzajúcej anti-VEGFR liečby. Pacienti, ktorí mali progresiu ochorenia na sorafenibe, mali dlhší medián času do progresie v porovnaní so sunitinibom (5,9 mesiaca vs. 3,9 mesiaca). Autor neuvádza výsledky celkového prežívania, čo je dôležité.

Nežiaduce účinky everolimu boli vo všeobecnosti nízke. Najčastejším výrazným nežiaducim účinkom stupňa 3 až 4 bola infekcia (10 %), dyspnoe (7 %) a celková slabosť (5 %). U 7 % pacientov bola nutná redukcia dávky a u 13 % pacientov prerušenie užívania everolimu z dôvodu toxicity liečby. Klinicky najvýznamnejšia toxicita, neinfekčná pneumonitída, sa vyskytla u 4 % pacientov.

**Temsirolimus** patrí medzi mTOR inhibítory. Temsirolimus dokázal predĺžiť celkové prežívanie v porovnaní s interferónom alfa u pacientov so zlou prognózou v prvej línii metastatického karcinómu obličky (14). V druhej línii bola nedávno publikovaná štúdia, ktorá porovnávala účinnosť temsirolimu a **sorafenibu** v tejto indikácii (15). Bola to prvá štúdia, ktorá priamo porovnávala mTOR inhibítor s VEGFR inhibítorom. Doteraz publikované štúdie s mTOR inhibítormi porovnávali účinnosť liečby len s placebom. Do Hutsonovej štúdie boli zaradení pacienti, ktorí mali zaznamenanú progresiu po liečbe sunitinibom. V čase uskutočnenia tejto štúdie bol sorafenib jediný VEGFR inhibítor, ktorý bol zaregistrovaný v tejto indikácii. Temsirolimus v tejto štúdiu nedokázal vyššiu efektivitu v porovnaní so sorafenibom. Primárny cieľ tejto štúdie, čas do progresie, bol mierne predĺžený (4,3 vs. 3,9 mesiaca), ale rozdiel nebol štatisticky významný ( $p = 0,19$ ). Prekvapivý bol výsledok mediánu celkového prežívania, ktorý bol dlhší u pacientov liečených sorafenibom napriek kratšiemu času do progresie. Medián celkového prežívania (16,6 mesiaca) pri liečbe sorafenibom bol podobný výsledkom z predchádzajúcej štúdie AXIS, kde bol medián celkového prežívania 16,5 mesiaca. Príčina, prečo sa predĺženie času do progresie nepremietlo do zlepšenia celkového prežívania, nie je známa. Pravdepodobné sú dva dôvody.

**Tabuľka 2.** Publikované štúdie fázy III po zlyhaní liečby cytokínmi

Štúdia	Liečebné skupiny	Čas do progresie (v mesiacoch)
AXIS (3)	Axitinib vs. sorafenib	12,1 vs. 6,5 p < 0,0001
TARGET (5)	Sorafenib vs. placebo	5,5 vs. 2,8 p < 0,001
PAZOPANIB (7)	Pazopanib vs. placebo	7,4 vs. 4,2 p < 0,001

**Tabuľka 3.** Publikované štúdie fázy III po zlyhaní liečby VEGFR inhibítormi

Štúdia	Liečebné skupiny	Čas do progresie (v mesiacoch)
AXIS (3)	Axitinib vs. sorafenib	6,7 vs. 4,7 p < 0,0001
RECORD-1 (12)	Everolimus vs. placebo	5,5 vs. 1,9 p < 0,0001
TENSIROLIMUS (15)	Temsirolimus vs. sorafenib	4,3 vs. 3,9

■ Prvý je rozdiel v následnej liečbe po progresii ochorenia. Táto liečba nebola súčasťou protokolu a nie sú o nej ani dostupné informácie. Rozdiel v tretej línii bol spôsobený rôznou dostupnosťou liekov v zúčastnených krajinách, ako aj dlhým časom nábora do štúdie, ktorý bol 43 mesiacov. V priebehu tohto času sa zlepšovali možnosti následnej liečby.

■ Druhé vysvetlenie je, že sorafenib predĺžil medián celkového prežívania napriek kratšiemu času do progresie ochorenia. Tento výsledok podporuje hypotézu, že predĺžené blokovanie VEGFR môže mať za následok zlepšenie celkového prežívania.

Jedným z možných biomarkerov účinnosti temsirolimu sú hladiny LDH (laktát-dehydrogenáza). Vysoké hladiny LDH (> 1-krát nad horný limit normy) mali prediktívny význam na celkové prežívanie u pacientov liečených temsirolimom v prvej línii pokročilého karcinómu obličky (16). Zlepšenie celkového prežívania sa dosiaholo v tejto štúdii pri sorafenibe len v prípade pacientov s normálnymi hodnotami LDH.

Nežiaduce účinky liečby sa zhodovali s nežiaducimi účinkami z predchádzajúcich štúdií. Pri porovnaní so sorafenibom mal temsirolimus viac závažných nežiaducich účinkov, ale nižšiu frekvenciu toxicity, pre ktorú bola potrebná aj redukcia dávky.

### Primárne VEGFR refraktérne ochorenie

Napriek zlepšenému prežívaniu a zvýšenému počtu objektívnych odpovedí je stále veľká skupina pacientov, ktorá nereaguje na iniciálnu cieľnú liečbu. Väčšina pacientov dosiahne stabilizáciu ochorenia alebo parciálnu odpoveď. Avšak 9 až 21 % pacientov liečených v štúdiách fázy III anti-VEGFR cieľnou liečbou má napriek terapii progresiu ochorenia (17). Patogenéza primárnej rezistencie nie je známa. Predpokladajú sa angiogenetické únikové mechanizmy pri

VEGF blokade cez fibroblastový rastový faktor alebo placentárny rastový faktor (18). Tumor môže túto blokadu prekonať stimuláciou pericytov a buniek kostnej drene. Ďalšou možnosťou je proliferácia nádorových buniek, ktorá je nezávislá od angiogenézy. Na podporu tejto teórie existujú len malé štúdie, ktoré dokazujú aj efektívitu cytostatických režimov u týchto pacientov (19). Primárne rezistentné nádory majú inú patogenézu a na ich vzniku sa podieľajú aj iné mutácie, ako je VHL mutácia. SETD2 a BAP1 mutácie sa vyskytujú u pacientov s agresívnejším ochorením. Strata BAP1 proteínu je nezávislý marker horšej prognózy u nízko rizikových pacientov s metastatickým karcinómom obličky.

V klinickej praxi sa najčastejšie v tejto klinickej situácii indikuje liečba mTOR inhibítorom. Predpokladá sa, že cieľná liečba s iným mechanizmom účinku by mohla byť úspešná. Na druhej strane sú údaje z klinických štúdií, ktoré potvrdzujú, že napriek iniciálnej rezistencii ochorenia na sunitinib alebo sorafenib, môže byť iná anti-VEGFR liečba úspešná (20). Táto aktivita je vysvetľovaná nekompletnou skríženou rezistenciou medzi jednotlivými VEGFR inhibítormi. V súčasnosti nie sú dôkazy z veľkých klinických štúdií, ktorý prístup je účinnejší. Údaje z medzinárodnej, multicentrickej, populačnej štúdie naznačujú rovnakú efektívitu týchto režimov (17). Výhodou štúdií tohto typu je, že viac odrážajú reálnu účinnosť liečby. Sú do nich zaradení aj pacienti so zlou prognózou, ktorí väčšinou nie sú zaraďovaní do prospektívnych klinických štúdií. Nevýhodou týchto štúdií je, že sú retrospektívne, chýba centrálna recenzia výsledkov a nie sú použité rovnaké zobrazovacie metódy. V Hengovej štúdii bolo primárne refraktérnych až 26 % pacientov.

### Optimálna sekvencia

Pri progresii ochorenia na VEGFR inhibítorech máme tri základné možnosti liečby. V štúdii AXIS bol axitinib účinnejší ako sorafenib (v parametri PFS, ale nie v parametri OS).

Pre chýbanie prospektívnych štúdií, ktoré by priamo porovnávali axitinib alebo everolimus, nie je zrejme, ktorá liečba je efektívnejšia.

Pri porovnaní výsledkov štúdie AXIS a RECORD-1 je niekoľko rozdielov, ktoré takéto porovnanie komplikujú.

■ Štúdia AXIS bola výhradne druholíniová štúdia, do štúdie RECORD-1 boli zaradení aj pacienti po zlyhaní viacerých línii liečby. Pacienti, ktorí boli schopní absolvovať viacej línii liečby, mali menšiu pravdepodobnosť dosiahnutia odpovede na liečbu, ale na druhej strane mali indolentnejšie ochorenie.

■ Do štúdie RECORD-1 mohli byť zaradení aj pacienti, ktorí netolerovali interferón alfa, ale do štúdie AXIS neboli zaraďovaní, čo mohlo ovplyvniť celkové výsledky, pretože títo pacienti majú lepšiu prognózu.

Výber optimálnej liečby je preto na individuálnom zvážení u každého pacienta. Do úvahy treba brať toxicitu ako aj dĺžku účinnosti predchádzajúcej liečby. V AXIS štúdii sa dokázalo, že pacienti s krátkym časom do progresie pri liečbe sunitinibom mali kratšie celkové prežívanie v ramede s axitinibom aj so sorafenibom.

Pri chýbaní iných prediktívnych biomarkerov ako prediktívny marker môže slúžiť pri výbere liečby vzostup diastolického krvného tlaku nad 90 mmHg. Vznik hypertenzie pri liečbe VEGFR inhibítormi je spôsobený inhibíciou uvoľňovania vazodilatačne pôsobiaceho oxidu dusnatého. V štúdii AXIS mali pacienti s výskytom hypertenzie zlepšené prežívanie v oboch ramenách.

Pri výbere druholíniovej liečby podľa rizikových skupín stanovených pomocou MSKCC rizikových faktorov sa nezistila žiadna podskupina, ktorá by mala výraznejší profit z liečby axitinibom v porovnaní s everolimom. V snahe určiť optimálnu sekvenciu liečby boli publikované výsledky dvoch štúdií.

### Sekvenčné štúdie

**SWITCH** je prospektívna štúdia fázy III, ktorá priamo porovnávala sekvenciu sunitinib – sorafenib vs. sorafenib – sunitinib. Nežiaduce účinky viedli v 18,6 % k prerušeniu liečby pri sekvencii sorafenib – sunitinib a v 29,5 % pri sekvencii sunitinib – sorafenib a menej pacientov bolo liečených druhou líniovou so sorafenibom ako so sunitinibom. Čas do progresie ochorenia ako aj celkové prežívanie boli približne rovnaké v oboch ramenách (12,5, respektíve 31,5 mesiaca sorafenib – sunitinib vs. 14,9, respektíve 30,2 mesiaca sunitinib – sorafenib) (21).

**RECORD-3** je štúdia fázy II, ktorá porovnávala sekvenciu everolimus – sunitinib vs. sunitinib – everolimus.

tinib – everolimus. Medián času do progresie v prvej línii bol 7,9 mesiaca pri everolime a 10,7 mesiaca pri sunitinibe. V predbežnej analýze celkového prežívania mali pacienti, ktorí boli liečení sunitinibom v prvej línii, dlhšie prežívanie (22). Pri pazopanibe nie sú známe výsledky sekvenčnej liečby po inom TKI.

## Záver

U pacientov po progresii ochorenia na cytókínoch máme najviac údajov o efektívite sorafenibu a axitinibu. V štúdií AXIS sa pri priamom porovnaní týchto liekov axitinib javí ako účinnejší v parametri prežívania bez progresie. Axitinib v tejto štúdií dosiahol najdlhší čas do progresie ochorenia spomedzi všetkých štúdií fázy III, ktoré boli publikované u pacientov po progresii na cytókínoch.

U pacientov po progresii na VEGFR inhibítora nie je známe, aká liečba je najúčinnejšia. Pri porovnaní časov do progresie medzi axitinibom a everolimom mal dlhší čas do progresie ochorenia axitinib. Toto porovnanie je však veľmi nepresné. Pri priamom porovnaní mTOR inhibítora (temsirolimus) s VEGFR inhibítora (sorafenib) bol čas do progresie ochorenia nesignifikantne dlhší v prospech mTOR inhibítora, ale medián celkového prežívania vyšiel v prospech VEGFR inhibítora. Pri výbere liečebnej stratégie je nevyhnutné brať do úvahy účinnosť a toxicitu predchádzajúcej liečby.

Optimálna sekvencia liečby nie je známa. Z publikovaných údajov vyplýva, že sekvenčia sunitinib – sorafenib je rovnako účinná ako opačná sekvencia. Pri porovnaní everolimu so sunitinibom sa sekvencia s prvólíniovým everolimom javí ako menej účinná oproti prvólíniovému sunitinibu.

## Literatúra

1. Sonpavde G, Hutson TE, Rini BI. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17:741–748.
2. 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;8:975–984.
3. Rini BI, et al. Comparative effectiveness of sunitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. 2011; Published online November 4, doi:10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
4. Motzer RJ, 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. 2013; Published online April 16, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70093-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70093-7).
5. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:125–134.
6. 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;27:3312–3318.
7. 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*. 2010;28:1061–1068.
8. 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.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674.
10. Azam F, Mehta S, Harris AL. Mechanism of resistance to antiangiogenesis therapy. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1323–1332.
11. Porta C, Sabbatini R, Procopio G. Primary resistance to tyrosinekinase inhibitors in patients with advanced renal cell carcinoma: state-of-the-science. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(12):1571–1577.
12. Calvo E, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosinekinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *European Journal of Cancer*. 2012; 48:333–339.
13. 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;116:4256–4265.
14. 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.
15. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line the-

rapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):760–767.

16. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicted for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. *J Clin Oncol*. 2012;30:3402–3407.
17. Heng DY, et al. Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy. *Annals of Oncology*. 2012;23: 1549–1555.
18. Grepin R, Pages G. Molecular mechanisms of resistance to tumour anti-angiogenic strategies. *J Oncol*. 2010; 2010: 835680.
19. Richey SL, Ng C, Lim ZD, et al. Durable remission of metastatic renal cell carcinoma with gemcitabine and capecitabine after failure of targeted therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29:e203–e205.
20. Tamaskar I, Garcia JA, Elson P, et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol*. 2008;179:81–86.
21. Michel MS, Vervenne W, DeSantis M, et al. SWITCH: a randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol*. 2014; 32(Suppl 4): (Abstract 393).
22. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Record-3: Phase III randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl): (Abstract 4504).

---

**MUDr. Marián Streško, PhD.**

Onkologická klinika, FN Trnava  
A. Žarnova 11, 917 75 Trnava  
streskom@gmail.com

---