

Áttétes vesedaganatos betegek pazopanibterápiájával szerzett első hazai tapasztalatok

Maráz Anikó¹, Bodrogi István², Csejtei András³, Dank Magdolna⁴, Géczi Lajos², Küronya Zsófia², Mangel László⁵, Petrányi Ágota⁶, Szűcs Miklós⁷, Bodoky György⁶

¹Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged; ²Országos Onkológiai Intézet, „C” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest; ³Vas Megyei Markusovszky Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Szombathely; ⁴Semmelweis Egyetem I sz. Belgyógyászati Klinika Onkológiai Részleg, Budapest; ⁵Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet, Pécs; ⁶Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest; ⁷Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest

Az első és az utolsó szerző kivételével a szerzők neve betűrendben került felsorolásra.

Az áttétes világossejtes veserák egyik új, törzskönyvezett készítménye a pazopanib. Célunk az MSKCC jó és közepes prognózisú, metasztatikus világossejtes veserákos betegek első vonalbeli pazopanibterápiája hatékonysági és toxicitási profiljának értékelése volt. 2011. január és május között hazánk 8 onkológiai centrumában 24 betegnél indult pazopanibkezelés, közülük 21 adatait elemeztük. Átlagéletkoruk 65,3 (49–81) év, 10 férfi, 11 nő, MSKCC szerint 3 jó, 18 közepes prognózisú. A pazopanib dózisa 800 mg volt naponta, 28 napos ciklusokban. A tumorválasz értékelése a RECIST 1.0 szerint történt. 6 (28,6%) beteg kezelése folyamatban van. Dóziscsökkentés 6 (28,6%) betegnél történt, átlagosan 14,55 (7–150) nap időtartamban. Az átlagos napi dózis \pm SE 692,97 \pm 13,67 (400–800) mg. A progressziómentes túlélés medián 12,41 hónap. Komplet remisszió 2 (9,5%), részleges remisszió 6 (28,6%), stabil betegség 10 (47,6%) esetben alakult ki, 3 (14,3%) progressziót észleltünk. Objektív tumorválaszt 8 főnél (38%) észleltünk. A medián teljes túlélés statisztikailag nem értékelhető a kis számú halálozási esemény miatt. A betegek követésének medián időtartama 25,22 hónap. Leggyakoribb mellékhatások a fáradékonyság 11 (52,4%), gyengeség 9 (42,9%), hasmenés 8 (38%), magas vérnyomás kialakulása/romlása 5 (23,8%), valamint ALT/AST emelkedés 6 (28,6%). A kezdeti hazai tapasztalatok alapján a pazopanib biztonsággal alkalmazható. Hatékonysága a tumorválasz és a progressziómentes túlélés szempontjából hasonló a törzskönyvező vizsgálat eredményeihez. Magyar Onkológia 57:173–176, 2013

Kulcsszavak: áttétes veserák, VEGFR-gátló, pazopanib, TKI, mellékhatás

Pazopanib, a tyrosine kinase inhibitor, is one of the new registered first-line therapeutic options in the treatment of metastatic clear cell renal carcinoma. Our aim was to evaluate the efficiency and toxicity of first-line pazopanib therapy administered for patients with metastatic clear cell renal carcinoma with good- and medium prognosis according to MSKCC criteria. Between January and May, 2011, 24 patients have been treated with pazopanib in 8 oncology centers in Hungary, out of them 21 patients' data were analyzed. The mean age was 65.3 (49–81) years, 10 males and 11 females. According to MSKCC the prognosis was good and medium in 3 and 18 cases, respectively. Daily dose of pazopanib was 800 mg administered continuously in 28 day cycles. Dose reduction was performed according to the instructions of the registration study. Tumor response was evaluated according to RECIST 1.0. Currently 6 (28.6%) patients are on treatment. Dose reduction was necessary in 6 (28.6%) cases with an average duration of 14.55 (7–150) days. Mean \pm SE daily dose was 692.97 \pm 13.67 (400–800) mg. Median PFS was 12.41 months (95% CI 11.52–12.94 months). Complete remission (CR), as the best tumor response occurred in 2 (9.5%) cases. Partial remission (PR), stable disease (SD) and progression was observed in 6 (28.6%), 10 (47.6%) and 3 (14.3%) cases, respectively. Objective tumor

Levelezési cím: Maráz Anikó, Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 12., tel.: 06-62/544-595, e-mail: dr.aniko.maraz@gmail.com

Közlésre érkezett: 2013. július 26. • Elfogadva: 2013. augusztus 9.

response was observed in 8 pts (38%). Median survival could not be statistically analyzed yet due to the insignificant number of fatal outcomes. Median follow-up was 25.22 months (95% CI 2.47–28.1 months). As common side-effect fatigue, weakness and diarrhea occurred in 11 (52.4%), 9 (42.9%) and 8 (38%) cases, respectively. Besides these, worsening of high blood pressure and ALT/AST elevation was observed in 5 (23.8%) and 6 (28.6%) cases, respectively. Based on the initial Hungarian experiences, pazopanib is a well tolerable product and can be administered safely. According to our results its efficiency in terms of tumor response and progression-free survival is comparable to the results of the registration study.

Maráz A, Bodrogi I, Csejtej A, Dank M, Gécz L, Küronya Z, Mangel L, Petrányi Á., Szűcs M, Bodoky M. First Hungarian experience with pazopanib therapy for patients with metastatic renal cancer. *Hungarian Oncology* 57:173–176, 2013

The list of the authors is in alphabetical order.

Keywords: metastatic kidney cancer, VEGFR inhibitor, pazopanib, TKI, side effect

BEVEZETÉS

A pazopanib (Votrient®, GSK) preklinikai és klinikai vizsgálatokban tesztelt, orálisan szedhető multi-tirozinkináz-receptor-gátló (TKI) szer, mely az angiogenezis gátlásával különböző tumortípusokban hatásságot mutat. Fő molekuláris targetjei a VEGFR-1, -2 és -3, a PDGFR α és β , c-Kit-receptorok (1). Az Európai Gyógyszerügynökség határozata alapján jelenleg előrehaladott vesesejtes karcinóma (RCC) első vonalbeli, előrehaladott betegségük kezelésére korábban citokinterápiában részesült felnőtt betegek másodvonalbeli, valamint előrehaladott lágyrészsarkóma szelektív altípusainak kezelésére javallott (2). Az ESMO frissített 2012-es ajánlása szerint a pazopanib áttétes, világossejtes veserákban szenvedő betegek számára IIB evidenciával javasolható jó és közepes prognózis esetén első vonalban (3).

Törzskönyvező, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, fázis III-as vizsgálatában a pazopanib-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát elemezték előrehaladott stádiumú vesesejtes karcinómában szenvedő, előzetesen nem kezelt 233 (54%), illetve citokin-előkezelte 202 (46%) betegnél. Első vonalbeli pazopanibkezelés esetén a medián progressziómentes túlélés (PFS) 11,1 hónap, míg citokinkezelést kapott betegeknek a medián PFS 7,4 hónap volt (4). A pazopanib első vonalbeli hatékonyságát erősítette meg a standardnak tekinthető sunitinibbel szemben igazolt noninferioritás által a COMPARZ vizsgálat, melyben a pazopanibkaron elért medián PFS 8,4 hónap, a teljes túlélés 28,4 hónap volt (5). A válaszráta 31%-nak adódott, hasonlóan a korábbi irodalmi adatok 32,4%-os eredményéhez (6).

A törzskönyvező vizsgálatban a pazopanibkaron előforduló leggyakoribb mellékhatásként hasmenést (52%), magas vérnyomást (40%), hajszínváltozást (38%), émelygést (26%), anorexiát (22%) és hányást (21%) jelentettek (4, 7), melyek előfordulásának gyakorisága hasonló volt a COMPARZ vizsgálatban is (5).

Elemzésünk célja a pazopanib hatékonyságának és tolerálhatóságának retrospektív értékelése volt nyolc hazai centrum tapasztalatai alapján.

BETEGANYAG, MÓDSZER

Beteganyag

2011. január és május között hazánk 8 onkológiai centrumában 24 pazopanibterápia indult; közülük 21, MSKCC jó vagy közepes prognózisú, áttétes világossejtes veserákos beteg első vonalbeli kezelésének adatait elemeztük. A diagnózist minden betegnél szövettani vizsgálat igazolta, a staging részeként mindenkinél mellkasi és hasi CT-vizsgálat, illetve panasz esetén csontizotóp-vizsgálat is történt. Előírás volt a kiindulási szívtultrahang-vizsgálat, 45% feletti bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) és a hipertónia beállítása. A kezelésre került betegek 67%-a rendelkezett jelentősebb társbetegséggel.

Pazopanibterápia

A betegek per os pazopanib-monoterápiában részesültek. A pazopanib dózisa 800 mg volt naponta, folyamatosan adagolva, 28 napos ciklusokban. Dóziscsökkentést a törzskönyvező vizsgálatban előírtak szerint végeztünk. Fizikális és laborvizsgálat 4-8 hetente, képalkotó és kardiológiai kontroll 12 hetente történt. A tumorválaszt 12 hetente RECIST 1.0 szerint értékeltük (8). Dózisredukció, a dozírozási séma módosítása vagy terápiahalasztás grade 3/4 hepatotoxicitás, súlyos hasmenés, illetve többszörösen kombinált antihipertenzív szerek ellenére kialakuló grade 3/4 hipertónia esetén történt. A mellékhatások súlyosságát a National Cancer Institute által kiadott Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0 verzió alapján értékeltük (9).

Statisztikai értékelés

Minden statisztikai elemzést a 20.0 Windows verziójú SPSS rendszerrel (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) végeztünk.

EREDMÉNYEK

Betegkarakterisztika

A betegek átlagos életkora \pm SE (standard error) 65,3 \pm 1,7 (49–81) év. A nemek szerinti megoszlás alapján férfi 10 (47,6%), nő 11 (52,4%), MSKCC szerint 3 (14%) jó, 18 (86%) közepes prognózisú eset. A betegek teljesítményszátusa jónak mondható, ECOG 0 és 1 megoszlása 5 (24%) és 16 (76%) arányú. Nephrectomia 17 (81%) esetben történt. A kiindulási LVEF átlagos értéke \pm SE 60,8 \pm 1,9 (48–72) volt. Szív- és érrendszeri társbetegséget 9 (43%) főnél, második szinkron tumort 3 (14%), hematológiai társbetegséget 1 (5%) és colitis ulcerosát 1 (5%) főnél észleltünk. Az áttétes szervrendszerek száma átlag \pm SE 1,58 \pm 0,9 (1–3) volt. Leggyakrabban a tüdőben alakult ki áttét, 7 (33%) esetben, ezen felül előfordult csont- és távoli nyirokcsomó-érintettség 5-5 (24-24%) esetben, lokális recidíva 4 (19%), májáltét 3 (14%), mellékvese-metasztázis szintén 3 (14%), valamint egyéb (ellenoldali vese, hashártya) áttétek további 1-1 esetben.

Dózisparaméterek, hatékonyság

Dóziscsökkentés 6 (28,6%) betegnél történt. A ciklushalasztás átlagos időtartama 14,55 (7–150) nap volt. A 7 napon túli ciklushalasztás okai a gyengeség (14 nap), grade 3 hepatotoxicitás (7 és 20 nap), grade 2 vesetoxicitás (20 nap), hasmenés (60 nap), colitis ulcerosa fellángolása (150 nap) voltak. Az átlagos napi dózis \pm SE 692,97 \pm 13,67 (400–800) mg. Jelenleg 6 (28,6%) beteg kezelése zajlik. A PFS medián értéke 12,41 hónap (95% CI 11,52–12,94 hónap). Legkedvezőbb tumorválaszként komplett remiszió (CR) 2 (9,5%), részleges remiszió (PR) 6 (28,6%), stabil betegség (SD) 10 (47,6%) esetben alakult ki, míg 3 (14,3%) progressziót észleltünk. Objektív tumorválaszt 8 betegnél (38%) észleltünk. A medián teljes túlélést a statisztikai értékeléshez nem elegendő halálozási esemény hiányában még nem tudjuk megadni. A betegek követésének medián időtartama 25,22 hónap (95% CI 2,47–28,1) volt.

Mellékhatások

Leggyakrabban előforduló mellékhatások a fáradékonyság 11 (52,4%), gyengeség 9 (42,9%), hasmenés 8 (38%), magas vérnyomás kialakulása vagy romlása 5 (23,8%), valamint ALT/AST emelkedés 6 (28,6%) voltak. A mellékhatásokat a törzskönyvező vizsgálat adataival összehasonlítva az 1. táblázat tartalmazza.

MEGBESZÉLÉS

Elemzésünk alapján a pazopanibterápia kedvező progressziómentes túlélést eredményezett az MSKCC jó és közepes prognózisú, áttétes, világossejtes veserákos betegek első vonalbeli ellátása során. Az általunk elért PFS kissé hosszabb, mint a törzskönyvező és a COMPARZ vizsgálat eredményei (4, 5). Ennek oka részben a kis betegszám, másrészt a vizs-

1. táblázat. Pazopanibkezelés mellékhatásai (N – teljes betegszám, LVEF – bal kamrai ejekciós frakció)

Leggyakoribb mellékhatások	Hazai elemzés			Törzskönyvező vizsgálat (4)	
	n=21			n=290	
	Össz grade	Grade 2	Grade 3	Össz grade (%)	Grade \geq 3 (%)
Hasmenés	8 (38%)	2	1	52	3
Magas vérnyomás	5 (23,8%)	1	-	40	4
Hajszínváltozás	4 (19%)	-	-	38	<1
Fogyás	4 (19%)	-	-	22	2
Hányás	2 (9,5%)	-	-	21	2
Étvágytalanság	4 (19%)	-	-	-	-
Fáradékonyság	11 (52,4%)	-	1	19	2
Gyengeség	9 (42,9%)	-	-	14	3
Kéz-láb erythema	1 (4,8%)	1	-	6	0
Bőrtünetek	2 (9,5%)	1	-	NA	NA
Ízérzésváltozás	5 (23,8%)	-	-	NA	NA
Hypothyreosis	4 (19%)	-	-	7	0
ALT/AST-emelkedés	6 (28,6%)	1	2	53 / 53	10 / 7
Kreatininemelkedés	2 (9,5%)	1	-	NA	NA
Thrombocytopenia	2 (9,5%)	1	-	32	<1
Anaemia	2 (9,5%)	1	-	22	2
LVEF csökkenése	1 (4,8%)	-	-	NA	NA

gálók részéről történt igen gondos betegszelekció lehet. A pazopanibbal kezelt metasztatikus vesetumoros betegek medián teljes túlélése az irodalmi adatok alapján megközelíti vagy meghaladja a 2 évet (5, 10). A törzskönyvező vizsgálat fő másodlagos végpontjaként megjelölt teljes túlélés mediánértéke 22,9 hónap volt a pazopanibkaron, míg 20,5 hónap a placebokaron. A placeboka betegeknek 54%-a progresszió esetén átkerült egy párhuzamosan futó, kiterjesztett pazopanibvizsgálatba, mely befolyásolta a teljes túlélés adatait. A COMPARZ vizsgálat pazopanibkarjában a betegek túlélése 28,4 hónap volt (5). A hazai betegpopuláció esetében teljes túlélésre vonatkozó medián adatot még nem tudunk meghatározni a statisztikailag nem elegendő halálozási esemény miatt, de a betegek túlélésre vonatkozó medián követése jelenleg 25,22 hónap időtartamú, ami ugyancsak meghaladja a törzskönyvező vizsgálat eredményét.

Elemzésünkben az objektív tumorválasz 38%-os aránya kissé kedvezőbb a kiterjesztett vizsgálat 32,4%-os (6), valamint a COMPARZ vizsgálat 31%-os eredményénél (5). Komplet remisszió esetén egyelőre nincs egyértelmű prospektív vizsgálat arra vonatkozóan, hogy a betegek túlélését hogyan befolyásolja a TKI-terápia folytatása vagy felfüggesztése. Retrospektív közleményekben magas a kiújulási ráta (11), emiatt minden betegnél egyéni mérlegelés szükséges. Az elemzett betegcsoportból két betegnél alakult ki komplet remisszió, akiknél a kezelés folytatódott.

Az általunk értékelt betegek 81%-ában történt nephrectomia. A tirozinkináz-gátló érában a nephrectomia szerepe nem egyértelmű. Jelenlegi ismereteink alapján a primer daganat műtéti eltávolítása javasolt jó állapotú betegknél a szisztémás kezelések előtt, bár a túlélési javulást mutató randomizált vizsgálatok még az IFN α -terápiával kombináltan történtek (12, 13). Az optimális gyógyszeres kezeléshez szükséges a megfelelő dózisintenzitás. Betegeink 71,4%-ánál nem alkalmaztunk dózisredukciót. Dózismódosítás és/vagy ciklushalasztás alaposan megfontolva, egyértelmű klinikai indikáció esetén történt.

A mellékhatások tekintetében eredményeink alapján a gyengeség, fáradékonyság és a hypothyreosis magasabb arányú volt, mint a törzskönyvező vizsgálatban, melyhez hasonló gyakorisággal fordultak elő a mellékhatások a COMPARZ vizsgálatban is (4, 5, 7). Ebben a vizsgálatban az értékelt 14 életminőségi paraméter közül 11-nél a pazopanib szignifikánsan jobb eredményt mutatott a sunitinibnél a toxicitás tekintetében. A pazopanib és a sunitinib tolerálhatóságát a formabontónak mondható PISCES vizsgálatban hasonlították össze direkt módon (14), melyben a klinikai vizsgálatok tradicionális hatásossági eredményeinek meghatározásával szemben a kezelések közötti toxicitási különbségek klinikai relevanciájának megítélését célozták meg. A PISCES azt hivatott vizsgálni, hogy a tolerálhatóságbeli különbségek alapján a beteg hogyan dönt, kezelése folytatásához

a pazopanibot vagy a sunitinibet választaná-e. A betegek 70%-a a pazopanibot, 22%-a a sunitinibet választotta, a kezelőorvosok preferenciája is hasonló volt. Pazopanibot szedő betegek többsége jól tolerálta a terápiát. A kezelőorvosok esetében a pazopanib választását a standardnak mondható sunitinibterápia helyett a meglévő társbetegségek vagy az 50% alatti LVEF-érték döntötte el.

ÖSSZEFOGLALÁS

A pazopanib az áttétes veserák első vonalú kezelésének hatékony gyógyszere. A terápia jól tolerálható. A hazai gyakorlatban szerzett kezdeti tapasztalatok alapján biztossággal alkalmazható készítmény (15, 16). Hatékonyága a tumorválasz és a progressziómentes túlélés szempontjából hasonló a törzskönyvező vizsgálat eredményeihez.

IRODALOM

1. Sonpavde G, Hutson TE. Pazopanib: A novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Curr Oncol Rep* 9:115–119, 2007
2. Pazopanib alkalmazási előírás, http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2010/2010061476729/anx_76729_hu.pdf
3. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23:65–71, 2012
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, 2010
5. Motzer R, Hutson TE, Reeves J, et al. Randomized, open label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC); Results of the COMPARZ Trial. ESMO 2012, abstr. LBA8_PR
6. Hawkins RE, Hong SJ, Ulys A, et al. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 27(Suppl):abstr. 5520, 2009
7. Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomized phase III trial. *Eur J Cancer* 48:311–323, 2012
8. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205–214, 2000
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 issued by National Cancer Institute EORTC, 09. 08., 2006. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
10. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 49:1287–1296, 2013
11. Albiges L, Oudard S, Negrier S, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 30:1–6, 2012
12. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon- α -based immunotherapy compared with interferon- α alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 358:966–970, 2001
13. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 6:34–55, 2001
14. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo controlled, cross-over study in pts with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 30(Suppl):abstr. CRA4502, 2012
15. Maráz A, Bodoky Gy, Bodrogi I, et al. Áttétes vesedaganatos betegek pazopanibterápiájával szerzett első hazai tapasztalatok. *Magyar Onkológia* 55:47, 2011
16. Maráz A, Bodoky Gy, Bodrogi I, et al. Áttétes vesedaganatos betegek pazopanibterápiájával szerzett hazai tapasztalatok. *Orvostovábbképző Szemle* 19:10, 2012