

Áttétes vesedaganatos betegek everolimusterápiájával szerzett hazai tapasztalatok

Maráz Anikó¹, Bodoky György², Dank Magdolna³, Géczy Lajos⁵, Kahán Zsuzsanna¹, Mangel László⁶, Révész János⁷, Szűcs Miklós⁴

¹Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, ²Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, Semmelweis Egyetem, ³I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Onkológiai Részleg, ⁴Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, ⁵Országos Onkológiai Intézet, „C” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest, ⁶Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, Pécs, ⁷Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Miskolc

Az everolimus előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére javallt, vascularis endothelialis növekedési faktor receptor (VEGFR) tirozinkináz-gátló (TKI) kezelést követően. A vizsgálat célja metasztatikus veserákban szenvedő betegeknél egy vonalban alkalmazott VEGFR-TKI kezelés utáni everolimusterápia hatékonyságának és toxicitási profiljának multicentrikus értékelése volt. 2010. 01.–2013. 07. között hazánk 7 onkológiai intézményében 101 betegnél indult everolimusterápia retrospektív elemzése. Az induló dózis 10 mg volt naponta, 28 napos ciklusokban. Fizikális és laborvizsgálat havonta, képalkotó kontroll 3 havonta történt. A tumorválaszt RECIST 1.0, a toxicitást NCI CTCAE 3.0 szerint értékeltük. Jelenleg 26 (27%) beteg kezelése zajlik, 52 beteg (54,1%) él. A medián progressziómentes túlélés (PFS) 5,7 hónap. Részleges remisszió 6 (6%), stabil betegség 71 (74%), progresszió 19 (20%). A medián teljes túlélés (OS) 14,3 hónap. A jobb általános állapotú (ECOG 0-1) betegek PFS és OS eredménye kedvezőbb volt. A túlélést csökkentette a fellépő anémia ($p=0,037$), viszont javította a 12 hónapon túli PFS ($p=0,001$). A OS ECOG 0-1 és nem anémiás betegeknél 30,9, míg ECOG 2-3 és anémia esetén 7,7 hónap ($p=0,031$) volt. Dózisredukció 8 (7,9%), terápiahalasztás 12 (11,9%) esetben történt. Leggyakoribb mellékhatások: bőrkkiütés, ödéma, stomatitis, pneumonitis, anémia, valamint vesefunkció-, májfunkció-, vércukor- és koleszterinszint-emelkedés. A hazai gyakorlatban szerzett tapasztalatok alapján az everolimus biztonságosan alkalmazható mTOR-gátló szer. A centrumok napi gyakorlata során elért PFS és OS hasonló a törzskönyvező vizsgálat megfelelő alcsoportjainak eredményeihez. Magyar Onkológia 58:4–9, 2014

Kulcsszavak: áttétes veserák, mTOR-gátló, everolimus, anémia, ECOG

Everolimus is indicated for the therapy of adults with advanced renal cell carcinoma after failure of treatment with vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI). The aim of the study was a multicenter evaluation of efficiency and toxicity of everolimus in patients with metastatic renal carcinoma who received one line of VEGFR-TKI therapy. Data of one hundred and one patients were analyzed retrospectively. Patients received everolimus therapy between January 2010 and July 2013. Data were collected in 7 different oncology institutes in Hungary. Starting daily dose of everolimus was 10 mg in 28-day cycles. Physical and laboratory examinations were done monthly. Imaging tests were performed every 3 months. Tumor response and toxicity were evaluated according to RECIST 1.0 and NCI CTCAE 3.0, respectively. Statistical analysis was performed with SPSS version 20.0 for Windows. Currently 26 (27%) patients are being treated, 52 (54.1%) patients are alive. Median progression-free survival (PFS) was 5.7 months (95% CI 4.07–7.33). Partial remission, stable disease and progression occurred in 6 (6%), 71 (74%) and 19 (20%) patients, respectively. Median overall survival (OS) was 14.3 months (95% CI 6.99–19.81). PFS and OS results were more favorable in patients with ECOG 0-1. Survival was poorer in case of anemia, while better if PFS was longer than 12 months. In

Levelezési cím: Dr. Maráz Anikó egyetemi adjunktus, Ph.D., Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 12. Telefon: 36-62-545-407, 36-30-928-2094; fax: 36-62-545-922; e-mail: dr.aniko.maraz@gmail.com

Közlésre érkezett: 2014. február 18. • Elfogadva: 2014. március 4.

anemic patients with ECOG 0-1 and ECOG 2-3 OS was 30.9 and 7.7 months, respectively (p=0.031). Dose reduction and treatment delay happened in 8 (7.9%) and 12 (11.9%) cases, respectively. The most common side effects were the following: exanthema, edema, stomatitis, pneumonitis, anemia and abnormal kidney-, liver functions, blood sugar and cholesterol levels. According to the Hungarian experience, everolimus can safely be administered. PFS and OS results representing the centers' everyday practice, are similar to the results of the respective subgroups in the registration study.

Maráz A, Bodoky G, Dank M, Géczi L, Kahán Z, Révész J, Mangel L, Szűcs M. Experience with everolimus therapy for patients with metastatic renal cancer in Hungary. *Hungarian Oncology* 58:4–9, 2014

Keywords: metastatic kidney cancer, mTOR inhibitor, everolimus, anemia, ECOG

BEVEZETÉS

Az everolimus (Afinitor®, Novartis) preklinikai és klinikai vizsgálatokban tesztelt, orális alkalmazású mTOR (mammalian target of rapamycin) gátló készítmény (1). Hatékonysága hormonreceptor-pozitív, előrehaladott emlőrák, pancreaseredetű inoperábilis vagy metasztatikus neuroendokrin tumorok, valamint vesesejtes carcinoma (RCC) esetében is igazolódott (1).

Az Európai Gyógyszerügynökség határozata alapján az everolimus jelenleg a veserák vonatkozásában olyan előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt, akiknek a betegsége a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) elleni kezelés mellett vagy azt követően progrediált (1).

Az ESMO frissített 2012-es ajánlása szerint az everolimus áttétes, világossejtes veserákban szenvedő betegek számára másod- és harmadvonalban is, az előzetesen alkalmazott VEGF-ellenes kezelés hatástalansága után, IIA evidenciával javasolható (2).

Fázis III-as (RECORD-1) placebokontrollos vizsgálatban az everolimus-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát elemezték metasztatikus, vesesejtes carcinomában szenvedő betegekben, előzetesen sunitinib, sorafenib, vagy mindkét szer (esetenként bevacicumab, interleukin-2 vagy interferon- α [IFN- α]) alkalmazása után. A placebokaron progrediáló betegek everolimusterápiában részesülhettek. Az everolimus placebóval szemben szignifikánsan hosszabb progressziómentes túlélést (PFS) (4,9 vs. 1,9 hónap) eredményezett (3), 14,8 vs. 14,4 hónapos teljes túlélési (OS) eredménnyel (4). Külön alcsoportként vizsgálva az egy vonalban alkalmazott VEGF-receptor (VEGFR) elleni tirozinkinázgátló (TKI) kezelést, a PFS jelentősen hosszabbnak bizonyult az everolimuskaron, mint a kontrollkaron (5,4 versus 1,9 hónap) (5). Grade 3-4 súlyosságú stomatitis, fáradékonyság, infekció, anémia és pneumonitis, valamint specifikusan az mTOR-hoz kötött tünetként hyperglykaemia, hypercholesterinaemia és hypertrigliceridaemia fordult elő leggyakrabban (3). A REACT (RAD001 Expanded Access

Clinical Trial in RCC) kiterjesztett, nyílt klinikai vizsgálatban 1367 vesetumoros beteg everolimuszkezelése zajlott kedvező dózisintenzitás és tolerálhatóság mellett. A biztonságosság és a tumorválaszarány megegyezett a RECORD-1 vizsgálat eredményeivel, az everolimusterápia medián időtartama 14 hét volt (6).

Elemzésünk célja az everolimus hatékonyságának és tolerálhatóságának retrospektív értékelése volt áttétes vesetumoros betegeknél, hét hazai intézmény tapasztalatai alapján, előzetesen egy vonalban alkalmazott VEGFR-TKI kezelés hatástalanságát követően.

BETEGANYAG, MÓDSZER

Beteganyag. 2010. január és 2013. július között hazánk 7 onkológiai intézményében 101 everolimusterápia indult áttétes világossejtes veserákos betegeknél, sorafenib, sunitinib vagy pazopanib mellett kialakult progresszió után. A kezelést megelőzően szövettani verifikáció, staging vizsgálatként hasi, mellkasi CT, csontizotóp-vizsgálat és koponya-CT történt. A betegek 61%-a rendelkezett gondozást igénylő társbetegséggel.

Everolimusterápia. A betegek per os everolimus-monoterápiában részesültek. Az everolimus dózisa 10 mg volt naponta, folyamatosan adagolva, 28 napos ciklusokban. Az everolimus szedését minimum 4 hetes kimosási periódus előzte meg az alkalmazott VEGFR-ellenes terápiát követően. A betegek stabil belgyógyászati állapotban, a korábbi terápiával kapcsolatos mellékhatásoktól mentesen, valamint a novum áttétek okozta tünetek stabilizálását követően (pl. agyi metastasectomia, agyi vagy csontbesugárzás, anémia rendezése stb.) kerültek kezelésre. Dóziscsökkentést vagy terápiahalasztást a RECORD-1 fázis III-as vizsgálat szerint végeztünk. Fizikális és laborvizsgálat 4–8 hetente, képző és kardiológiai kontroll 12 hetente történt. A tumorválaszt 12 hetente RECIST 1.0 szerint értékeltük (96 betegnél) (7). A mellékhatások súlyosságát a National Cancer Institute által kiadott Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0 verzió alapján értékeltük (80 betegnél) (8). A be-

tegek általános állapotát ECOG skála szerint rögzítettük (9). Az adatokat retrospektív módon gyűjtöttük. A betegek az everolimusterápia elérhetőségéhez szükséges anyagi támogatáshoz Egyedi Méltányossági Kérelmet (EMK) nyújtottak be.

Statisztikai értékelés. Minden statisztikai elemzést a 20.0 Windows verziójú SPSS rendszerrel (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) végeztünk. A PFS, OS és a kor összefüggését Cox-regressziós analízissel, míg a további beteg-, illetve terápiajellemzők (nem, előző terapia típusa, hossza, ECOG-státusz, anémia, terapia indításáig eltelt idő) hatását a PFS-re és OS-re Kaplan–Meier-analízissel vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK

Betegkarakterisztika. A betegek átlagos életkora 62 (39–79) év volt. A nemek szerinti megoszlás alapján 72 férfi (71,3%) és 29 nő (28,7%). A betegek általános állapota jónak mondható, ECOG 0 és 1 megoszlása 29 (28,7%) és 64 (63,4%) betegarányú, míg az ECOG 2 és 3 betegké 7 (7%) és 1 (1%). Nephrectomia történt 96 (95%) esetben. Hypertoniát 41 (40,8%), egyéb szív- és érrendszeri társbetegséget 11 (10,9%) főnél, cukorbetegséget 11 (10,9%), második tumort 7 (7%), hematológiai társbetegséget, asztmát és psoriasist 1-1 (1-1%) főnél észleltünk. Az áttétes szervrendszerek száma átlagosan 2,3 (1–6) volt. Az áttét leggyakrabban a tüdőt érintette, 88 esetben (87,1%). Csont- és távoli nyirokcsomóáttét 41, illetve 37 esetben (40,6 és 36,6%), májáttét 19 (18,8%), kontrollált agyi és mellékvese-metasztázis 10-10 (9,9-9,9%) esetben fordult elő. További ritkább (peritoneum, pleura, pancreas, ellenoldali vese, lokális recidíva, pajzsmirigy) áttétek gyakorisága 8% alatt volt.

Megelőző terápiák. Nephrectomia után posztoperatív interferonkezelésben 15 (14,9%) beteg, míg a VEGFR elleni kezelést megelőzően, első vonalban 16 (15,8%) beteg részesült. Az everolimus előtt sunitinibterápiát 89 (88,1%), sorafenibet 11 (10,9%), míg pazopanibot 1 (1%) beteg kapott, ebből első vonalbeli 85 (84,2%), IFN utáni 16 (15,8%) kezelés volt. Az alkalmazott TKI időtar-

tama (\pm SE) átlagosan 13,1 (\pm 1,2) hónap volt. A TKI-kezelés befejezése és az everolimus indítása között (\pm SE) átlagosan 100,1 (\pm 14,7) nap telt el. Az everolimus indítása 59 (61,5%) betegnél nem EMK keretein belül, hanem egyéb forrásból történt.

Dózisparaméterek. Dózisredukció 8 (7,9%) esetben vált szükségessé, melynek okai pneumonitis 5 (4,9%), grade 2 bőrtünet 2 (2%), valamint arc- és nyaki ödéma 1 (1%) voltak. Terápiahalasztás 12 (11,9%) esetben vált szükségessé, átlagos időtartama 27 (5–75) nap volt. A 7 napon túli ciklushalasztás okai: kardiális tünetek, dialízist igénylő vese-funkció-emelkedés (10-10 nap), grade 3 hasmenés (14 nap), agyi metastasectomia (20 nap), pneumonitis 2 esetben (30 és 28 nap), valamint 5 esetben az EMK-engedély kérése (75, 60, 30, 30, illetve 15 nap).

Hatékonyság. Jelenleg 26 (27%) beteg kezelése zajlik, 52 (54,1%) beteg van életben. A PFS mediánértéke 5,7 hónap

1. táblázat. Az everolimuskezelés mellékhatásai

Leggyakoribb mellékhatások	Hazai elemzés			Törzskönyvező vizsg. (3)	
	n=80			n=269	
	Összes grade	Grade 2	Grade 3	Összes grade (%)	Grade \geq 3 (%)
Bőrkiütések	18 (23%)	5	1	29	1/0
Perifériás ödéma	14 (17%)	-	1	25	<1/0
Stomatitis	11 (14%)	2	-	44	4/<1
Fogyás (asztenia)	9 (11%)	1	-	33	3/<1
Fáradékonyság/gyengeség	9 (11%)	-	-	31	5/0
Hasmenés	8 (10%)	2	-	31	1/0
Hányinger	9 (11%)	-	-	26	1/0
Mucositis	8 (10%)	2	-	19	1/0
Nehézlégzés	8 (10%)	-	-	24	6/1
Pneumonitis	11 (14%)	2	1	14	4/0
Anémia	56 (70%)	20	6	91	9/<1
Vesefunkció	36 (45%)	5	1	46	<1/0
Májfunkció	21 (26%)	4	1	25-21%	0 - 1
Vércukor	42 (52,5%)	6	-	50	12/0
Koleszterin	26 (32,5%)	3	-	76	3/0
Vérzsír	18 (22,5%)	4	-	71	<1/0
Hypo-, hyperthyreosis	1-1	-	-	-	-

n: vizsgált betegek száma

(95% CI 4,07–7,33). Legkedvezőbb tumorválaszként komplett remisszió (CR) nem fordult elő, részleges remisszió (PR) 6 (6%), stabil betegség (SD) 71 (74%) esetben alakult ki, míg 19 (20%) progressziót észleltünk. Az objektív tumorválasz 6 (6%), míg a klinikai haszon 77 (80%) volt. A medián teljes túlélés (OS) (83 beteg adatai alapján) 14,3 hónap (95% CI 6,99–19,81). A betegek követésének medián időtartama 19,1 hónap (95% CI 2,53–26,1) volt.

Mellékhatások. Leggyakrabban előforduló mellékhatások a bőrkiütés (23%), a perifériás ödéma (17%), szájnyálkahártya-gyulladás (14%), pneumonitis (14%), hányinger, fogyás, fáradékonyosság (11-11-11%), hasmenés, nehézlégzés, mucositis (10-10-10%) voltak. Laborparaméterekben az anémia (70%), vesefunkció-emelkedés (45%), májfunkció-emelkedés (26%), vércukorszint- (52,5%), koleszterinszint- (32,5%) és vérsírszint-emelkedés (22,5%) volt leggyakrabban észlelhető. A mellékhatásokat a fázis III vizsgálat adataival összehasonlítva az 1. táblázat tartalmazza. Súlyos, életet veszélyeztető mellékhatás nem fordult elő.

Az eredményességet befolyásoló tényezők. Az everolimusterápia hatására kialakult PFS és OS mediánértékét nem befolyásolta a betegek neme, kora, az áttétes szervrendszerek száma, a csak tüdőáttét jelenléte, a korábbi TKI-kezelés hossza, a TKI-kezelés típusa, valamint a TKI- és everolimuskezelés között eltelt idő. A 3 hónapos vagy annál rövidebb időtartamú TKI-kezelés után az everolimusszal elért PFS és OS mediánértéke is rövidebb volt, mint 3 hónapon túli TKI-kezelést követően, de statisztikai szignifikanciát nem lehetett igazolni (PFS 3,0 vs. 5,8 hó, $p=0,588$ és OS 5,8 vs. 17,8 hó, $p=0,284$). ECOG 0-1 státuszú betegek esetén a PFS ($p=0,04$) és OS ($p=0,03$) is kedvezőbb volt. A túlélésre negatív befolyással volt az anémia ($p=0,037$), viszont kedvező hatást eredményezett a 12 hónapon túli PFS ($p=0,001$). Hosszabb everolimuskezelés után kevesebb harmadvonali terápia történt ($p=0,002$) a teljes túlélés befolyásolása nélkül ($p=0,604$). A statisztikai eredményeket a 2. táblázat tartalmazza. Együtt elemezve a túlélést befolyásoló ECOG státuszt és anémiát, legked-

vezőbb a medián túlélés (OS) ECOG 0-1 státuszú és nem anémiás betegek esetén volt ($30,9\pm 6,9$ hónap), legkedvezőtlenebb pedig ECOG 2-3 státusz és anémia együttes előfordulása esetén ($7,7\pm 4,5$ hónap) ($p=0,031$). Az 1 éven túl everolimusszal kezelt betegeknél nem volt kimutatható statisztikai összefüggés a betegek vagy a kezelés fent vizsgált paramétereivel (1. ábra).

MEGBESZÉLÉS

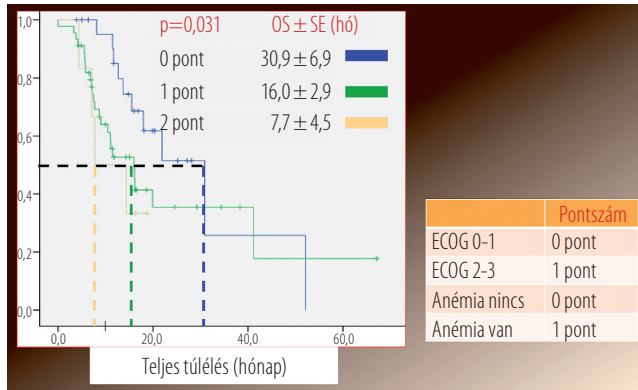
Az everolimus az mTOR receptor gátlásán keresztül fejti ki tumorelles hatását. Az mTOR a jelátviteli utak központi receptorkomplexe, mely a sejtet érő stimulusok (pl. növekedési faktorok) hatására aktiválódik (10). Az mTOR két aktív multiprotein komplexből áll. Az mTORC-1 kináz aktivitása proteinszintézist szabályoz és a rapamycinanalógok által közvetlenül blokkolható, míg az mTORC-2 kináz aktivitása Akt-függő, s indirekt módon gátolható működése a rapalógokkal. Az mTOR aktiválódása okozhatja a HIF-1 α (hypoxiaindukciós faktor alfa) és közvetetten a VEGF túlermelődését, elősegítve a sejt migrációt, -proliferációt, melynek blokkolása által gátolódik a tumoros sejtek, fibroblasztok, endoteliális sejtek és periciták növekedése és proliferációja (11).

2. táblázat. Az everolimusterápia kimenetelét befolyásoló tényezők

Jellemzők		PFS \pm SE (hó)	p-érték	OS \pm SE (hó)	p-érték
Nem	férfi/nő	5,2 \pm 0,9/ 7,1 \pm 1,4	0,863	19,9 \pm 4,1/16,2 \pm 3,2	0,827
Áttét száma	1/több szerv	4,2 \pm 1,8/5,8 \pm 0,9	0,887	15,5 \pm 1,7/19,9 \pm 4,3	0,846
Csak tüdőáttét/más is		6,4 \pm 0,9/3,7 \pm 0,5	0,105	19,9 \pm 4,1/15,5 \pm 2,8	0,418
ECOG-státusz	0-1/2-3	12,4 \pm 1,8/4,6 \pm 0,8	0,04	28,2 \pm 3,5/10,1 \pm 2,1	0,03
TKI hossza	<3 hó/>3 hó	3 \pm 2,4/5,8 \pm 0,9	0,588	5,8 \pm 0,9/17,8 \pm 3,5	0,284
	<6 hó/>6 hó	5,7 \pm 1,3/5,7 \pm 1,3	0,814	17,8 \pm 5,8/13,3 \pm 4	0,975
TKI típusa	SU/SO/PA	5,7/6,1/14,7	0,499	18/16,1/30,9	0,909
TKI-EVE közti idő	<30/>30 nap	5,9 \pm 1,2/12,2 \pm 1,8	0,296	14,7 \pm 2,4/29,2 \pm 4	0,268
	<60/>60 nap	5,2 \pm 0,8/6,1 \pm 2,1	0,236	18,7 \pm 4,5/12 \pm 3	0,358
EVE egyéb forrásból	igen	6,9 \pm 2,4	0,233	27,66 \pm 3,7	0,251
	nem	4,2 \pm 1,3		24,8 \pm 5,4	
Anémia	G0/G1-2-3	6,6 \pm 2,3/5,8 \pm 1,1	0,309	21,9 \pm 4,9/16 \pm 2,9	0,037
PFS	<12 hó/>12 hó	-	-	15,3 \pm 1,3/44,5 \pm 6,2	0,001
EVE utáni terápia	igen/nem	3,2 \pm 0,2/7,2 \pm 0,7	0,002	18 \pm 2,9/16,2 \pm 3,8	0,604

PFS: progressziómentes túlélés mediánértéke, OS: teljes túlélés mediánértéke, SE: standard error, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, TKI: tirozinkináz-gátló, SU: sunitinib, SO: sorafenib, PA: pazopanib, EVE: everolimus, G: grade

1. ábra. Teljes túlélés az ECOG státusz és az anémia függvényében; ECOG 2-3 és anémia együttes megjelenése esetén a legkedvezőtlenebb a túlélés (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, OS: medián teljes túlélés, SE: standard error)



Elemzésünk során az alkalmazott everolimus-mono-terápia kedvező progressziómentes és teljes túlélést eredményezett áttétes, világossejtes veserákos betegeknél VEGFR-TKI kezelést követően. A 7 magyarországi intézményben kezelt populációban elért 5,7 hónapos PFS kissé hosszabb, mint a törzskönyvező RECORD-1 vizsgálat eredménye (3), illetve hasonló az egy TKI után kezelt alcsoportéval (5). Az általunk elemzett betegek medián teljes túlélése 14,3 hónap. A fázis III vizsgálat alapján a teljes túlélés mediánértéke 14,8 hónap volt az everolimuskaron, míg 14,4 hónap a placebokaron (4). A placebokar betegei progresszió esetén (PFS 1,9 hónap) everolimuskezelésben részesülhettek, melyből adódhatott a hasonló túlélési eredmény. Az általunk kezelt betegeknél az everolimusterápia megkezdéséig a VEGFR-TKI kezeléstől az everolimusterápia megkezdéséig átlagosan 100 nap telt el, ami a kimosási periódussal együtt számítva a placebokar betegeinek everolimuskezelését prezentálta. A megelőző kezelés mellett észlelt progressziót követően elvárás volt, hogy az everolimus elindítása előtt a betegek stabil belgyógyászati állapotban legyenek, a korábbi terápiával kapcsolatos mellékhatásokból legalább grade 1 súlyosságig felgyógyuljanak, valamint az új áttétek okozta tünetek stabilizálásra (szükség esetén agyi metastasectomia, agyi vagy csontbesugárzás) kerüljenek.

Vizsgáltuk, hogy milyen további paraméterek befolyásolhatják az everolimuskezelés hatékonyságát, a terápia kimenetelét. Eredményeinkben a betegek kedvezőtlen általános állapota (ECOG 2-3) társult rövidebb PFS és OS értékekhez, valamint az anémia jelenléte rontotta a túlélést. Sem a betegek egyéb általános jellemzői, sem a korábbi TKI-kezelések típusa vagy azok hossza nem mutatott összefüggést a terápia kimenetelével. Elemeztük a VEGFR-TKI kezelésre primeren rezisztens betegek adatait, mert az eltérő hatásmechanizmus miatt feltételeztük, hogy az mTOR-

gátló készítménnyel kedvező eredmény érhető el. A betegek harmadánál 10 hónapon túli PFS volt észlelhető, de 2/3-uk az everolimusra is rezisztenciát mutatott. Eredményeink statisztikailag nem szignifikánsak, de a PFS és az OS tekintetében is trend észlelhető a primeren TKI-rezisztens betegek kedvezőtlenebb életkilátásainak tekintetében; hasonló eredmények szerepelnek nemzetközi publikációban is (12). Bergmann és munkatársai elemezték a RECORD-1 vizsgálat betegpopulációját a terápia eredményessége szempontjából. Eredményeinkhez hasonlóan a szerzők sem találtak korrelációt a korábbi TKI-kezelés fajtájával, illetve időtartamával. A szerzők a kedvezőtlen MSKCC prognózisú betegeknél találtak trendet a rövidebb progressziómentes túlélésre (13). A másodvonalbeli kezelés kapcsán Motzer által publikált prognosztikai score rendszer az első vonalban használt 5 faktor helyett 3 faktor – az anémia (normálérték alatt), a gyenge általános állapot (Karnofsky 80 alatt) és a magas korrigált kalciumérték (>10 mg/dl vagy >2,4 mmol/l) – jelenléte esetén igazolt kedvezőtlen prognózist (14), mely a fázis III vizsgálat alcsoport-analízisei alapján született. Az általunk elemzett betegcsoportban is egyértelműen kimutatható, hogy a rossz általános állapot és az anémia negatívan befolyásolja a túlélést, együttes hiányuk vagy meglétük esetén 30,9 hónapról 7,7 hónapra csökkentek a betegek életkilátásai. Az everolimusterápia hatékonyságát a PFS tekintetében vizsgálva is az egyik legfontosabb paraméternek az ECOG-státusz bizonyult. A betegek teljes túlélését jelentősen javította a hosszán alkalmazott, 12 hónapon túli everolimuskezelés, emiatt különösen fontos a megfelelő betegválasztás. Hosszabb everolimuskezelés után kevesebb harmadvonalú terápia történt a túlélés befolyásolása nélkül, mely alapján elmondható, hogy a jól megválasztott, eredményes másodvonalbeli terápia határozta meg a betegek életének kimenetelét.

Az everolimusterápia jól tolerálható volt. Dózisredukción 7,9%-ban, ciklushalasztás 11,9%-ban vált szükségessé, melynek csaknem felét nem a gyógyszerrel összefüggő nemkívánatos események, hanem a finanszírozás nehézségei, az adminisztráció elhúzódó időtartama okozta. A RECORD-1 vizsgálat kapcsán publikált leggyakoribb mellékhatások a stomatitis, fogyás, fáradékonyság/gyengeség, bőrkütiések megjelenése, hasmenés, valamint a nem fertőzőes eredetű pneumonitis voltak, melyek többnyire nem voltak súlyosak (3). Ezek a mellékhatások fordultak elő leggyakrabban a vizsgált betegeinknél is, bár ezek dokumentált gyakorisága – feltehetően a retrospektív elemzés miatt – alacsonyabb volt. A fenti mellékhatások közül a stomatitis, a fáradékonyság, a fogyás, illetve a hasmenés az első vonalban alkalmazott VEGFR-TKI kezelésekk mellett is előfordultak, ellátásuk rutinszerűnek mondható, ezáltal többnyire jól tolerálhatónak tekinthetők. A pneumonitis és nehézlégzés megjelenése új

tűnet volt az everolimus mellett, kortikoszteroid adása és dóziscsökkentés válhat szükségessé, súlyosabb esetekben oxigén adása. A laborértékekben észlelt eltérések közül az anémia, a vese- és májfunkció eltérései, valamint a vércukor emelkedése a RECORD-1 vizsgálathoz hasonlóak, a vérzsírok és a koleszterin emelkedése kisebb arányú volt, melynek oka szintén a retrospektív feldolgozás. A gyógyszer hatásmechanizmusához, az mTOR receptorhoz, illetve az azzal kapcsolatos jelátviteli úthoz kapcsolódik a hypercholesterinaemia, hypertrigliceridaemia és a hyperglykaemia kialakulása, mely paraméterek monitorizálása elengedhetetlen e gyógyszercsoport alkalmazása esetén (15).

Összefoglalva, az mTOR-gátlás az áttétes veserák kezelésének hatékony lehetősége VEGFR-TKI terápia után. A hazai gyakorlatban az mTOR-gátló everolimusszal szerzett tapasztalatok alapján biztonságosan alkalmazható, jól tolerálható. A hazai centrumok napi gyakorlatában elért terápiás eredmények – progressziómentes és teljes túlélés – hasonlóak a törzskönyvező vizsgálat megfelelő alcsoportjainak eredményeihez. Kedvezőtlenebb kimenetel várható rossz általános állapotú, anémiás betegek esetén, ezért kezelésüket csak nagyon gondos mérlegelés és az általános állapot rendezése után javasolt elindítani. A jó általános állapotú és rendezett hematológiai paraméterekkel bíró betegek esetében másodvonalon is jó életminőség mellett késleltethetjük a betegség progresszióját, és javíthatjuk a túlélést.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondunk a betegek everolimuszkezelését végző orvosok munkájáért és az adatok rendelkezésre bocsátásáért Bíró Krisztina, Dombóvári Gergely, Gyergyai Fruzsina, Kövér Erika, Küronya Zsófia, Mislai Zsuzsanna, Nagyiványi Krisztián, Németh Hajnalka, Petrányi Ágota, Solymosi Tibor, Szilágyi Éva kollégáinknak, valamint az intézmények minden tagjának, aki a közleményhez munkájával hozzájárult. A statisztikai elemzések során végzett, nélkülözhetetlen szakmai közreműködéséért köszönet illeti az SZTE Onkoterápiás Klinika fizikus, tudományos munkatárs kollégáját, Varga Zoltánt.

IRODALOM

1. Afinitor EMEA alkalmazási előírás. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf
2. 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
3. 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* 372:449–456, 2008
4. 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* 116:4256–4265, 2010
5. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 48:333–339, 2011
6. 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* 48:324–332, 2012
7. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205–214, 2000
8. 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
9. ECOG performance status. http://ecog.dfc.harvard.edu/general/perf_stat.html
10. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 66:1500–1508, 2006
11. Varella L, Rini BI. Emerging drugs for renal cell cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 15:343–353, 2010
12. Calvo E, Ravaud A, Bellmunt J. What is the optimal therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGFr-TKI? *Cancer Treat Rev* 39:366–374, 2013
13. Bergmann L, Goebell PJ, Herrmann E, et al. Final results of a non-interventional study of everolimus in mRCC after exactly one previous VEGFR-TKI. ECCO ESMO poster 335, 2013
14. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 22:454–463, 2004
15. Schmidinger M, Bellmunt J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 36:416–424, 2010