

Skuteczność leczenia ewerolimusem i aksytynibem u chorych na rozsianego raka nerkowokomórkowego w drugiej linii leczenia

Efficacy of everolimus and axitinib in second-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma

Krzysztof Jacko,¹ Paweł Chrom,¹ Piotr Rzepecki,² Rafał Stec¹

¹ Klinika Onkologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Renata Duchnowska

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. med. Piotr Rzepecki

Streszczenie. Wstęp. Ewerolimus i aksytynib są aktualnie jedynymi lekami refundowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia u chorych na rozsianego raka nerkowokomórkowego (RCC) po uprzednim niepowodzeniu leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych. Cel pracy. Porównanie skuteczności przeciwnowotworowej ewerolimusu względem aksytynibu mierzonej czasem przeżycia całkowitego (OS), czasem wolnym od progresji choroby (PFS), odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ORR) i współczynnikiem kontroli choroby (DCR). Materiał i metody. Analizę retrospektywną przeprowadzono wśród kolejnych chorych na rozsianego RCC, u których rozpoczęto drugą linię leczenia z użyciem ewerolimusu lub aksytynibu w Klinice Onkologii WIM w okresie od stycznia 2014 do lipca 2017 roku. Wyniki. W badaniu wzięło udział 46 chorych leczonych ewerolimusem i 32 leczonych aksytynibem. Mediana OS oraz mediana PFS, ORR i DCR wyniosły odpowiednio 12,5 miesiąca i 3,1 miesiąca, 0% i 46% dla ewerolimusu oraz 13,7 miesiąca i 5,6 miesiąca, 3% i 59% dla aksytynibu. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie OS, PFS, ORR i DCR. Wnioski. W badanej populacji ewerolimus i aksytynib charakteryzowały się porównywalną skutecznością przeciwnowotworową.

Słowa kluczowe: aksytynib, ewerolimus, rozsiały rak nerkowokomórkowy, czas przeżycia całkowitego, czas wolny od progresji choroby, odsetek obiektywnych odpowiedzi

Abstract. Background. Nowadays, everolimus and axitinib remain the only drugs reimbursed by the Polish National Health Fund in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after failure on tyrosine kinase inhibitor. The aim of the study. Comparison of antitumor efficacy of everolimus and axitinib in terms of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR). Material and methods. A retrospective analysis was conducted in consecutive patients with metastatic RCC who started second-line therapy with everolimus or axitinib at the Department of Oncology, Military Institute of Medicine between January 2014 and July 2017. Results. Forty six patients received everolimus and 32 received axitinib in the study. Median OS, median PFS, ORR and DCR were 12.5 months, 3.1 months, 0% and 46% in the everolimus group, and 13.7 months, 5.6 months, 3% and 59% in the axitinib group. No significant differences were found for OS, PFS, ORR and DCR. Conclusions. Everolimus and axitinib had similar antitumor efficacy in the assessed population.

Key words: axitinib, everolimus, metastatic renal cell carcinoma, overall survival, progression-free survival, objective response rate

Nadesłano: 13.03.2018. Przyjęto do druku: 25.06.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2018; 96 (3): 206–212

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Autor do korespondencji

lek. Krzysztof Jacko

Klinika Onkologii CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel. +48 261 818 437

e-mail: kjacko@wim.mil.pl

Wstęp

Rak nerki jest dziewiątym najczęściej występującym nowotworem złośliwym u dorosłych i trzynastym pod względem przyczyny zgonu na świecie [1]. Spośród typów histologicznych raka nerki najczęstszy jest rak nerkowokomórkowy (*renal cell carcinoma* – RCC), który odpowiada za około 80–90% wszystkich zachorowań [2]. W stadium nieprzerzutowym RCC jedyną opcją terapeutyczną o potencjalnie leczniczym charakterze jest chirurgiczne usunięcie zmiany pierwotnej. U 30% chorych w chwili ustalenia rozpoznania stwierdza się przerzuty synchroniczne, a u kolejnych 30% obserwuje się niepowodzenie radykalnego leczenia operacyjnego pod postacią rozsiewu choroby nowotworowej [3].

Aktualnie w grupie chorych na rozsialego RCC leczeniem z wyboru jest terapia systemowa z użyciem leków ukierunkowanych molekularnie, która ma na celu wydłużenie przeżycia przy jak najlepszej jego jakości. W pierwszej linii leczenia stosuje się sunitynib i pazopanib, będące inhibitorami kinaz tyrozynowych (*tyrosine kinase inhibitors* – TKI), których angiogenne działanie związane jest między innymi z blokowaniem receptorów dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), oraz immunoterapię nieswoistą z wykorzystaniem interferonu alfa połączonego z bewacyzumabem, przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko VEGF [4-6]. Skuteczność przeciwnowotworowa tych terapii mierzona medianą czasu wolnego od progresji choroby (*progression-free survival* – PFS) oraz medianą czasu przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) wynosi odpowiednio około 10 i 23 miesięcy [7]. W przypadku progresji choroby po pierwszej linii leczenia do drugiej kwalifikuje się około 50% chorych; schematy leczenia obejmują: (1) inne TKI – aksytynib, kabozantynib lub sorafenib, (2) ewerolimus, będący inhibitorem szlaku m-TOR (*mammalian target of rapamycin*), (3) immunoterapię niwolumabem, przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko receptorowi programowanej śmierci typu 1 (*programmed-death receptor 1* – PD-1), oraz (4) skojarzenie ewerolimusu z lenwatinibem (TKI) [8].

Ewerolimus został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) w 2009 roku na podstawie badania Motzera i wsp., w którym wykazano znamienne wydłużenie PFS w grupie leczonych ewerolimusem (mediana: 4,9 mies.) w stosunku grupy leczonej placebo (mediana: 1,9 mies.), co wiązało się z redukcją ryzyka względnego progresji choroby o 67% (ryzyko względne [*hazard ratio* – HR] = 0,33; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI]: 0,25–0,43; p < 0,001). Stosowanie ewerolimusu nie wiązało się z istotną poprawą w zakresie OS w stosunku do placebo (mediana: 14,8 vs 14,4 mies., HR = 0,87; 95% CI: 0,65–1,15; p = 0,162), jednak należy

wziąć pod uwagę fakt, iż 80% chorych z grupy placebo otrzymało ewerolimus po progresji choroby. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (*objective response rate* – ORR) definiowany zgodnie z Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) w obu grupach był mały (odpowiednio: 2% i 0% [9]. Z kolei aksytynib uzyskała rejestrację FDA w 2012 roku na podstawie badania Rinniego i wsp., w którym charakteryzował się poprawą skuteczności w stosunku do sorafenibu w zakresie PFS (mediana: 6,7 vs 4,7 mies., HR = 0,665; 95% CI: 0,544–0,812; p < 0,001) oraz ORR (19% vs 9%, p = 0,001), przy braku istotnego wpływu na OS (mediana: 20,1 vs 19,2 mies., HR = 0,969; 95% CI: 0,800–1,174; p = 0,374) [10].

W ostatnich latach FDA zarejestrowała kabozantynib, niwolumab oraz skojarzenie lenwatinibu z ewerolimusem w leczeniu drugiego rzutu pacjentów chorych na rozsialego RCC po uprzednim niepowodzeniu terapii z użyciem TKI. Wszystkie te opcje okazały się skuteczniejsze w zakresie OS, ORR, a także PFS (z wyłączeniem niwolumabu) od monoterapii ewerolimusem [8]. Terapie te zostały uznane za referencyjne w tym wskazaniu przez amerykańskie i europejskie towarzystwa onkologiczne [11,12]. W Polsce nie są szeroko dostępne ze względu na dotychczasowy brak refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Refundowanymi opcjami terapeutycznymi pozostają ewerolimus i aksytynib, które jednak nigdy nie były porównane ze sobą w prospektywnym badaniu klinicznym. Wiedza na temat potencjalnych różnic w skuteczności przeciwnowotworowej ewerolimusu i aksytynibu wymaga zatem pogłębienia i jest szczególnie pożądana przez polskich onkologów, zmagających się na co dzień z ograniczonymi, w porównaniu ze światowymi standardami, możliwościami terapeutycznymi.

Cel pracy

Celem pracy było porównanie skuteczności przeciwnowotworowej ewerolimusu i aksytynibu w ramach drugiej linii leczenia chorych na rozsialego RCC, hospitalizowanych w Klinice Onkologii WIM w okresie od stycznia 2014 roku do lipca 2017 roku.

Materiał i metody

Analizę retrospektywną przeprowadzono na podstawie kolejnych chorych na rozsialego RCC leczonych w Klinice Onkologii WIM w Warszawie. Kryteriami włączenia były: (1) histopatologiczne potwierdzenie RCC, (2) obecność stadium rozsialego choroby potwierdzona w badaniu tomografii komputerowej, (3) uprzednie wykonanie nefrektomii lub operacji oszczędzającej miąższ nerki, (4) niepowodzenie pierwszej linii leczenia systemowego opartej o TKI, (5) rozpoczęcie drugiej linii leczenia z zastosowaniem ewerolimusu lub aksytynibu w okresie

od stycznia 2014 do lipca 2017 roku oraz (6) brak stosowania wcześniejszej terapii adjuwantowej i/lub neoadjuwantowej. Punktami końcowymi badania były: (1) OS, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia ewerolimusem lub aksytynibem do zgonu, niezależnie od jego przyczyny, (2) PFS, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia ewerolimusem lub aksytynibem do progresji choroby (*progressive disease* – PD) stwierdzanej na podstawie kryteriów RECIST, wersja 1.1, lub zgonu niezależnie od jego przyczyny, (3) ORR, definiowany jako odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź (*partial response* – PR) lub całkowitą odpowiedź (*complete response* – CR), oraz (4) współczynnik kontroli choroby (*disease control rate* – DCR), definiowany jako odsetek pacjentów uzyskujących PR, CR lub stabilizację choroby (*stable disease* – SD).

Statystyki opisowe pacjentów obejmowały medianę i zakres dla zmiennych ilościowych oraz częstość i odsetek dla zmiennych jakościowych. Do oceny różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych ewerolimusem a grupą pacjentów leczonych aksytynibem użyto testu U Manna-Whitneya dla zmiennych ilościowych oraz testu chi-kwadrat Pearsona (lub testu dokładnego Fishera w przypadku stwierdzenia wartości oczekiwanej nie większej niż 5 w danej komórce tabeli wielodzzielczej) dla zmiennych jakościowych. Estymatora Kaplana-Meiera użyto do wyznaczenia funkcji przeżycia oraz median dla OS i PFS. Prawdopodobieństwo przeżycia między dwiema grupami porównano za pomocą testu *log-rank* oraz jednoczynnikowej i wieloczynnikowej regresji proporcjonalnego hazardu Coxa, uwzględniającej wiek i płeć pacjentów, PFS pierwszej linii leczenia (<6 mies. vs ≥6 mies.) oraz grupy rokownicze według klasyfikacji International Metastatic Renal Cell Database Consortium (IMDC) [13]. W przypadku stwierdzenia różnic w charakterystykach pacjentów stosowano skorygowany estymator Kaplana-Meiera oraz test *log-rank* w oparciu o metodę odwrotnego prawdopodobieństwa wag. Do oceny ORR i DCR użyto testu chi-kwadrat Pearsona (lub testu dokładnego Fishera). Za istotne statystycznie uznawano wyniki analiz, dla których *p* wynosiło <0,05 (dwustronnie). Obliczenia statystyczne przeprowadzono, korzystając z oprogramowania: Stata (StataCorp, USA) wersja 14.2 oraz R (The R Foundation for Statistical Computing, Austria), wersja 3.2.5.

Informacje o pacjentach zebrano na podstawie indywidualnych historii chorób. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej WIM. Zgoda pacjentów na udział w badaniu nie była konieczna ze względu na jego retrospektywny charakter.

Wyniki

W badaniu wzięło udział łącznie 78 pacjentów: 46 chorych (59%) otrzymało ewerolimus, a 32 (41%) aksytynib. Szczegółowe charakterystyki pacjentów przedstawiono w tabeli 1. W chwili rozpoczęcia leczenia drugiej linii obie grupy chorych nie różniły się istotnie w zakresie ocenianych zmiennych, z wyjątkiem stanu sprawności według skali ECOG, który był wyższy w grupie otrzymującej ewerolimus. W obu grupach odsetkowo przeważali pacjenci płci męskiej (60%). Grupą rokowniczą według klasyfikacji IMDC, do której pacjenci byli klasyfikowani najczęściej, była grupa pośredniego rokowania (49% ogółu chorych). W przeważającej większości przypadków lekiem pierwszej linii był sunitynib (68%). Nie wykazano różnic w częstości stosowania poszczególnych leków pierwszej linii ani w jej skuteczności przeciwnowotworowej mierzonej za pomocą ORR i DCR, stwierdzono natomiast, że chorzy leczeni aksytynibem mieli istotnie dłuższy PFS pierwszej linii niż chorzy leczeni ewerolimusem (mediana: 17,8 vs 11,7 mies., *p* = 0,043).

Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 22,7 miesiąca (95% CI: 17,9–25,5) dla całej kohorty oraz 24,1 miesiąca (95% CI: 16,7–35,4) w grupie pacjentów leczonych ewerolimusem i 20,5 miesiąca (95% CI: 11,0–25,5) w grupie pacjentów leczonych aksytynibem (*p* = 0,094). Mediany OS i PFS wyniosły odpowiednio 12,5 miesiąca (95% CI: 7,8–14,8) i 3,1 miesiąca (95% CI: 2,5–6,0) wśród pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 13,7 miesiąca (95% CI: 7,4–26,7) i 5,6 miesiąca (95% CI: 2,7–7,8) wśród chorych leczonych aksytynibem. Krzywe przeżycia względem otrzymywanego leczenia drugiej linii przedstawiono na rycinie 1. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w skuteczności leczenia mierzonej OS i PFS (nieskorygowany test *log-rank* *p* = 0,395 i *p* = 0,359; skorygowany test *log-rank* *p* = 0,434 i *p* = 0,208). Stosowanie aksytynibu w porównaniu z ewerolimusem wiązało się w jednoczynnikowej regresji Coxa z nieznamienną statystycznie redukcją ryzyka względnego zarówno zgonu, jak i progresji choroby o 22% (odpowiednio: HR = 0,78, 95% CI: 0,44–1,39; *p* = 0,369 oraz HR = 0,78; 95% CI: 0,46–1,33; *p* = 0,362). Po skorygowaniu o płeć i wiek chorych, PFS pierwszej linii leczenia (≥6 mies. vs <6 mies.) oraz poszczególne grupy rokownicze według klasyfikacji IMDC wpływ rodzaju terapii drugiej linii na OS i PFS pozostał nieistotny statystycznie (odpowiednio: HR = 0,68; 95% CI: 0,38–1,23; *p* = 0,203 i HR = 0,68; 95% CI: 0,39–1,18; *p* = 0,165 [tab. 2.]).

W obu grupach nie stwierdzono przypadków CR. PR zaobserwowano u jednego chorego (3%) w grupie leczonej aksytynibem i u żadnego chorego leczonego ewerolimusem (0%). SD jako najlepszą odpowiedź na terapię stwierdzono u 21 (46%) pacjentów leczonych ewerolimusem oraz u 18 (56%) leczonych aksytynibem. Nie

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów w chwili rozpoczęcia drugiej linii leczenia
Table 1. Patient characteristics at second-line treatment initiation

zmienna	ewerolimus (N = 46)	aktytynib (N = 32)	p
wiek (lata): mediana (zakres)	62 (36–79)	61 (48–76)	0,528
pleć męska, n (%)	24 (52)	23 (72)	0,080
czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia poniżej 1 roku: n (%)	19 (41)	15 (47)	0,626
komponenta sarkomatyczna: n (%)	3 (7)	1 (3)	0,640
liczba narządów zajętych przerzutami: mediana (zakres)	3 (1–6)	3 (1–7)	0,821
lokalizacja przerzutów: n (%)			
płuca	33 (72)	24 (75)	0,525
węzły chłonne	22 (48)	14 (44)	0,915
układ kostny	12 (26)	10 (31)	0,767
wątroba	6 (13)	7 (22)	0,377
nadnercza	8 (17)	3 (9)	0,587
mózgowie	0 (0)	0 (0)	0,300
wznowa miejscowa	14 (30)	9 (28)	0,402
druga nerka	6 (13)	3 (9)	0,732
stan sprawności w skali ECOG: n (%)			0,046
0	14 (30)	3 (9)	
1	31 (68)	27 (85)	
2	1 (2)	2 (6)	
hemoglobina <DGN: n (%)	10 (22)	11 (34)	0,216
wapń skorygowany >GGN: n (%)	1 (2)	2 (6)	0,565
LDH >1,5 × GGN: n (%)	18 (39)	9 (28)	0,315
neutrofile >GGN: n (%)	2 (4)	2 (6)	1,000
płytki krwi >GGN: n (%)	5 (11)	6 (19)	0,344
grupa rokownicza wg MSKCC: n (%)			0,311
korzystna	14 (31)	5 (16)	
pośrednia	30 (65)	26 (81)	
niekorzystna	2 (4)	1 (3)	
grupa rokownicza wg IMDC: n (%)			0,348
korzystna	20 (43)	10 (31)	
pośrednia	22 (48)	16 (50)	
niekorzystna	4 (9)	6 (19)	
TKI pierwszej linii: n (%)			0,111
sunitinib	30 (65)	23 (72)	
pazopanib	10 (22)	9 (28)	
sorafenib	6 (13)	0 (0)	
PFS pierwszej linii (mies.): mediana (95% CI)	11,7 (6,2–16,5)	17,8 (8,2–24,4)	0,043 ^a
PFS pierwszej linii (<6 mies.): n (%)	14 (30)	8 (25)	0,600
ORR pierwszej linii: n (%)	8 (17)	10 (31)	0,153
DCR pierwszej linii: n (%)	38 (83)	29 (91)	0,510

^a Test *log-rank*

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, DGN – dolna granica normy, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, GGN – górna granica normy, MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, IMDC – International Metastatic Renal Cell Database Consortium, TKI – *tyrosine kinase inhibitor*, PFS – *progression-free survival*, CI – *confidence interval*, ORR – *objective response rate*, DCR – *disease control rate*

wykazano istotnych różnic w zakresie ORR (0% vs 3%, $p = 0,410$) i DCR (46% vs 59%, $p = 0,510$) pacjentów leczonych odpowiednio ewerolimusem i aksytynibem.

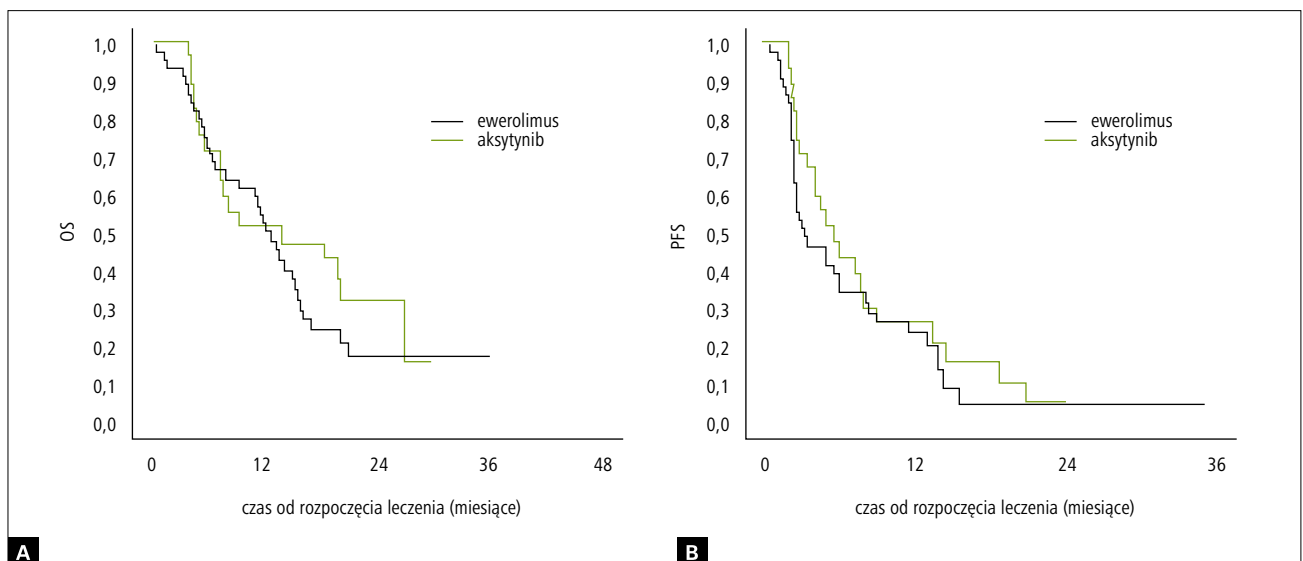
Omówienie

Wprowadzenie w ostatniej dekadzie do praktyki klinicznej leków ukierunkowanych molekularnie istotnie poprawiło rokowania chorych na rozsialego RCC. Ów postęp z jednej strony przyczynił się do wydłużenia mediany OS do 30 miesięcy u pacjentów poddawanych dwóm liniom leczenia i nawet 40 miesięcy otrzymujących trzy rzuty leczenia [14], z drugiej jednak strony skutkuje mnogością opcji terapeutycznych, która rodzi pytanie o wybór konkretnego leku na poszczególnych etapach leczenia systemowego. Przez lata zalecanymi lekami w drugiej linii leczenia na podstawie badań klinicznych trzeciej fazy były ewerolimus i aksytynib, których większą skuteczność przeciwnowotworową wykazano wobec odpowiednio: placebo i sorafenibu [9,10]. Leki te nigdy nie zostały jednak porównane w ramach prospektywnego badania klinicznego typu *head to head*; co więcej, nie należy się spodziewać takiego porównania w przyszłości ze względu na pojawienie się leków skuteczniejszych od ewerolimusu, np. kabozantynibu, niwolumabu oraz połączenia lenwatinibu z ewerolimusem [8]. Potrzeba porównania skuteczności przeciwnowotworowej ewerolimusu i aksytynibu jest jednak nadal aktualna, zwłaszcza w Polsce i innych krajach, w których dostępność najnowszych terapii jest ograniczona z powodów refundacyjnych.

Tabela 2. Wyniki wieloczynnikowej regresji Coxa dla przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji choroby
Table 2. Results of multivariate Cox regression for overall survival and progression-free survival

zmienna	OS		PFS	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
druga linia leczenia				
ewerolimus	1		1	
akstytynib	0,68 (0,38–1,23)	0,203	0,68 (0,39–1,18)	0,165
płeć				
męska	1		1	
żeńska	0,80 (0,44–1,44)	0,459	1,32 (0,76–2,32)	0,327
wiek (lata)	0,99 (0,97–1,03)	0,970	0,97 (0,94–1,01)	0,090
PFS 1. linii				
≥6 miesięcy	1		1	
<6 miesięcy	0,98 (0,53–1,83)	0,953	0,69 (0,38–1,25)	0,223
grupa rokownicza wg IMDC				
korzystna	1		1	
pośrednia	1,87 (0,98–3,54)	0,056	0,89 (0,51–1,57)	0,894
niekorzystna	6,47 (2,53–16,68)	0,001	3,42 (1,37–8,52)	0,008

OS – overall survival, PFS – progression-free survival, HR – hazard ratio, CI – confidence interval, IMDC – International Metastatic Renal Cell Database Consortium



Rycina. Krzywe Kaplana-Meiera dla (A) przeżycia całkowitego (OS) oraz (B) czasu wolnego od progresji choroby (PFS) względem leku drugiej linii
Figure. Kaplan-Meier curves for (A) overall survival (OS) and (B) progression-free survival (PFS) stratified by second-line treatment

Niniejsza analiza porównawcza skuteczności ewerolimusu i aksytynibu przedstawia doświadczenia własne Kliniki Onkologii WIM, będącej wiodącym ośrodkiem w Polsce w leczeniu chorych na rozlanego RCC. Wykazano, że grupa chorych leczonych ewerolimumem nie różniła się znacząco od grupy chorych leczonych aksytynibem w zakresie większości cech kliniczno-patologicznych, z wyjątkiem lepszej sprawności ogólnej chorych otrzymujących ewerolimus, a także PFS pierwszej linii leczenia, który z kolei był istotnie dłuższy u pacjentów leczonych aksytynibem. Może to odzwierciedlać większą chęć stosowania leku z grupy TKI w drugiej linii leczenia w przypadku długotrwałej odpowiedzi na TKI w pierwszej linii [15]. Wyniki leczenia pacjentów poddanych analizom liczbowo okazały się nieco gorsze od tych zaprezentowanych w badaniach rejestracyjnych obu leków. Mediana OS i PFS pacjentów otrzymujących ewerolimus wynosiła 12,5 i 3,1 miesiąca w porównaniu z 14,8 i 4,9 miesiąca raportowanymi w badaniu Motzera i wsp. Z kolei mediana OS i PFS pacjentów leczonych aksytynibem wynosiła 13,7 i 5,6 miesiąca w porównaniu z 15,2 i 4,8 miesiąca w badaniu Rinniego i wsp. [10] W obu badaniach potencjał ewerolimusu do redukcji wymiarów zmian nowotworowych był bliski zeru, natomiast potencjał aksytynibu w badanej populacji był sześciokrotnie mniejszy niż w jego badaniu rejestracyjnym [9,10]. Należy jednak pamiętać, iż w badaniach klinicznych trzeciej fazy biorą udział najczęściej wyselekcjonowani chorzy, spełniający rygorystyczne kryteria włączenia, a ich wyniki leczenia są na ogół lepsze od wyników w populacji chorych leczonych w warunkach codziennej praktyki klinicznej [16].

Zasadnicze analizy wykazały brak istotnych różnic w zakresie efektywności leczenia pomiędzy ewerolimumem a aksytynibem mierzonej za pomocą PFS, OS, ORR i DCR. Wyniki te są zbieżne z retrospektywnymi doniesieniami innych autorów. W badaniu Shermana i wsp. analizie wykorzystującej metody ważenia danych poddano pacjentów pochodzących z badań rejestracyjnych ewerolimusu i aksytynibu, u których uprzednio stwierdzono niepowodzenie terapii sunitynibem. Mediana PFS wyniosła 4,7 miesiąca (95% CI: 3,5–10,6) dla ewerolimusu i 4,8 miesiąca (95% CI: 4,5–6,4) dla aksytynibu [17]. W jednośrodkowym badaniu Guida i wsp. nie zaobserwowano różnic pomiędzy ewerolimumem i aksytynibem w zakresie OS (mediana: 21,5 vs 14,9 mies., $p = 0,23$), PFS (mediana: 5,3 vs 7,7 mies., $p = 0,39$) oraz DCR (69% vs 73%, $p = 0,31$), natomiast w zakresie ORR obserwowano większą aktywność aksytynibu (24,4% vs 3,7%, $p = 0,002$) [18]. Vogelzang i wsp. na podstawie danych wielośrodkowych wykazali brak wpływu rodzaju terapii drugiej linii (ewerolimus vs aksytynib) na OS (HR = 1,16; 95% CI: 0,74–1,82) oraz PFS (HR = 1,16; 95% CI: 0,85–1,59). Podobnie jak w niniejszym badaniu, czas trwania

pierwszej linii leczenia nie miał znaczenia prognostycznego dla OS i PFS drugiej linii [19].

Mimo ograniczeń badania, do których należy zaliczyć jego retrospektywny charakter oraz niezbyt liczne grupy pacjentów, wyniki uzyskane z przeprowadzonych analiz są spójne z dotychczasowymi doniesieniami literaturo- wymi i stanowią cenną informację dla polskich onkologów, ograniczonych możliwościami refundacyjnymi dostępnych terapii w zakresie drugiej linii leczenia raka nerki do dwóch leków: ewerolimusu lub aksytynibu. Wykazana porównywalna skuteczność obu leków sugeruje, że decyzja o wyborze jednego z nich powinna opierać się na innych kryteriach, takich jak profil toksyczności terapii czy choroby współistniejące pacjentów [20].

Wnioski

Wśród pacjentów Kliniki Onkologii WIM leczonych z powodu rozlanego RCC po uprzednim niepowodzeniu terapii systemowej opartej o TKI:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności przeciwnowotworowej ewerolimusu i aksytynibu w zakresie OS, PFS, ORR i DCR,
- u chorych leczonych aksytynibem PFS pierwszej linii był dłuższy, a stan sprawności w skali ECOG w chwili rozpoczęcia drugiej linii gorszy niż u chorych leczonych ewerolimumem; poza tym nie wykazano istotnych różnic w charakterystykach pacjentów obu grup.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. www.globocan.iarc.fr (dostęp z 28.02.2018)
2. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol*, 2015; 67 (1): 85–97
3. Fisher R, Gore M, Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol*, 2013; 23 (1): 38–45
4. Sternberg CN, Davis ID, Mardiyak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28 (6): 1061–1068
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007; 356 (2): 115–124
6. 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 (9605): 2103–2111
7. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer*, 2016; 65: 102–108
8. Jain RK, Gandhi S, George S. Second-line systemic therapy in metastatic renal-cell carcinoma: A review. *Urol Oncol*, 2017; 35 (11): 640–646
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 (9637): 449–456

10. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2011; 378 (9807): 1931–1939
11. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer (Version 3.2018). www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. (dostęp z 28.02.2018)
12. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2016; 27 (suppl 5): v58–v68
13. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 2009; 27 (34): 5794–5799
14. Kim SH, Suh YS, Kim JK, et al. Survival outcomes of double- and triple-sequential targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective comparison. *Oncotarget*, 2017; 8 (59): 100056–100065
15. Elaidi R, Harbaoui A, Beuselinc B, et al. Outcomes from second-line therapy in long-term responders to first-line tyrosine kinase inhibitor in clear-cell metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2015; 26 (2): 378–385
16. Mitchell AP, Harrison MR, Walker MS, et al. Clinical trial participants with metastatic renal cell carcinoma differ from patients treated in real-world practice. *J Oncol Pract*, 2015; 11 (6): 491–497
17. Sherman S, Amzal B, Calvo E, et al. An Indirect Comparison of Everolimus Versus Axitinib in US Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in Whom Prior Sunitinib Therapy Failed. *Clin Ther*, 2015; S0149-2918(15)01144–3
18. Guida A, Albiges L, Derosa L, et al. Everolimus versus axitinib as second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma: experience from Institut Gustave Roussy. *Clin Genitourin Cancer*, 2017; 15 (6): e1081–e1088
19. Vogelzang NJ, Pal SK, Signorovitch JE, et al. Comparative effectiveness of everolimus and axitinib as second targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma in the US: a retrospective chart review. *Curr Med Res Opin*, 2016; 32 (4): 741–747
20. Stec R. Ewerolimus w leczeniu chorych na uogólnionego raka nerki z progresją po leczeniu inhibitorami kinazy. *Nowotwory J Oncol*, 2015; 65 (5): 420–423