

Dominika Kulejewska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi

Zastosowanie pazopanibu u chorych z zaawansowanym rakiem nerki — przegląd piśmiennictwa

Pazopanib in advanced renal cell carcinoma — a review

Adres do korespondencji:

Lek. Dominika Kulejewska
Klinika Chemioterapii Nowotworów
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi
e-mail: d.kulejewska@vp.pl

STRESZCZENIE

Rak nerkowokomórkowy jest najczęściej występującym nowotworem nerki. U około 30% chorych nowotwór diagnozowany jest w stadium uogólnienia. Postępowanie w tej grupie chorych do początku XXI wieku pomimo ograniczonej skuteczności i znacznej toksyczności polegało na zastosowaniu immunoterapii cytokinami (interleukina 2, interferon alfa). Pod koniec 2005 roku zarejestrowano w tym wskazaniu pierwszy inhibitor wielokinazowy o działaniu antyangiogenym. Od tego czasu ta grupa leków stała się podstawą terapii, wpływając na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Aktualnie *European Society of Clinical Oncology* (ESMO) w pierwszej linii leczenia zaleca zastosowanie sunitynibu lub pazopanibu. W niniejszym artykule dokonano przeglądu badań klinicznych będących podstawą rejestracji pazopanibu oraz badań obserwacyjnych dotyczących zastosowania tego leku w niewyselekcjonowanych grupach chorych.

Słowa kluczowe: pazopanib, rak nerkowokomórkowy, nowotwór nerki, angiogeneza, inhibitor wielokinazowy

ABSTRACT

Renal cell carcinoma is the most common kidney cancer. About 30% of patients have metastases at the time of the initial diagnosis. Till the beginning of XXI century cytokine-based therapy including interleukin-2 and interferon alfa were the mainstay of treatment of advanced renal cell carcinoma, despite limited clinical activity and significant toxicity. The first multi-targeted kinase angiogenesis inhibitor was registered in the end of 2005. Since this time, targeted agents have been the basis of therapy resulting with progression free-survival extension. Nowadays, European Society of Clinical Oncology (ESMO) recommends pazopanib or sunitinib as the first-line treatment of renal cell carcinoma. This article is a review of prospective clinical trials and retrospective observational studies of pazopanib.

Key words: pazopanib, renal cell carcinoma, kidney cancer, angiogenesis, multi-targeted kinase inhibitor

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal-cell carcinoma*) wywodzący się z komórek kory nerkowej stanowi około 80% nowotworów dotyczących tego narządu. Spośród wszystkich raków nerki najczęściej występuje rak jasnokomórkowy. W Polsce nowotwory złośliwe nerki stanowią około 3% wszystkich nowotworów złośliwych i są przyczyną około 2% zgonów z tego powodu. W 2015 roku odnotowano prawie 3200 nowych zachorowań

u mężczyzn i ponad 1900 u kobiet. Zmarło z tego powodu 1700 mężczyzn i prawie 1000 kobiet. Większość zachorowań (80%) występuje po 55. rż. Ryzyko zachorowania na raka nerki wzrasta wraz z wiekiem, osiągając szczyt w 8. dekadzie życia. Jest ono dwukrotnie wyższe u mężczyzn niż u kobiet [1].

Okolo 25–30% przypadków raka nerki jest wykrywanych w stadium uogólnionym, które cechuje różnorodny przebieg kliniczny. Przygotowano modele prognostyczne służące ocenie rokowania u indywidualnych chorych.

Przykładami są: klasyczna skala *The Memorial Sloan Kettering Cancer Centre* (MSKCC, tzw. skala Motzera), opracowana w dobie terapii interferonem, oraz nowsza skala *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC). Skala IMDC, będąca modyfikacją skali MSKCC, została opracowana dla pacjentów poddanych terapiom antyangiogenym i obejmuje ocenę 6 parametrów: stanu sprawności ogólnej chorego, stężenia hemoglobiny, czasu od rozpoznania do wystąpienia przerzutów, skorygowanego stężenia wapnia, liczby płytek krwi oraz liczby neutrofilii we krwi obwodowej. W zależności od uzyskanego wyniku chorzy są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania [2].

W pierwszej linii leczenia uogólnionego raka nerki u chorych z rokowaniem korzystnym i pośrednim *European Society of Medical Oncology* (ESMO) zaleca zastosowanie jednego spośród 3 leków: sunitynibu, pazopanibu lub bewacyzumabu w połączeniu z interferonem alfa [2]. Wszystkie one zostały zarejestrowane po wykazaniu w badaniach III fazy wpływu na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z interferonem alfa (sunitynib, bewacyzumab) [3, 4] lub placebo (pazopanib) [5].

Pazopanib należy do grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów wielokinazowych i jest doustnym inhibitorem angiogenezy. Hamuje kinazy tyrozynowe domen wewnątrzłonowych receptorów: VEGFR 1–3, PDGFR alfa i beta oraz c-Kit.

Niniejsza praca stanowi przegląd najważniejszych publikacji dotyczących skuteczności pazopanibu.

Badanie VEG105192 (rejestracyjne)

Skuteczność pazopanibu została oceniona w wieloosrodkowym badaniu III fazy VEG105192 przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono 435 chorych z zaawansowanym lub uogólnionym rakiem jasnokomórkowym nerki. Poddano ich randomizacji w stosunku 2:1 do ramienia z zastosowaniem pazopanibu 800 mg na dobę lub placebo. Ponad połowa chorych uczestniczących w badaniu (53%) nie była wcześniej leczona, pozostali otrzymali wcześniej cytokinę. Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS, a punktami drugorzędnymi: czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo. Zastosowanie pazopanibu przyczyniło się do znacznego wydłużenia PFS w porównaniu z placebo u wszystkich pacjentów [mediana PFS 9,2 vs. 4,2 miesiąca; HR współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,46; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,34–0,62; $p < 0,0001$], jak i w grupie

chorych poprzednio nieleczonych (11,1 vs. 2,8 miesiąca; HR 0,40; 95% CI 0,27–0,60; $p < 0,0001$) oraz wcześniej leczonych cytokinami (7,4 vs. 4,2 miesiąca; HR 0,54; 95% CI 0,35–0,84; $p < 0,001$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi w ramieniu z pazopanibem wyniósł 30% i był znacząco wyższy w porównaniu z placebo (3%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła ponad rok [5].

W badaniu VEG105192 nie wykazano różnic w OS między ramionami (22,9 vs. 20,5 miesiąca; HR 0,91; 95% CI 0,71–1,16; $p = 0,224$). Przyczyny tego upatrywano w procedurze zmiany ramienia badania z placebo na lek aktywny (*cross-over*) dotyczącej ponad połowy (54%) chorych otrzymujących placebo i zachodzącej wcześniej (niektórzy pacjenci po 6 tygodniach od randomizacji). Łącznie około 66% pacjentów otrzymujących pierwotnie placebo po progresji otrzymało co najmniej jedną terapię przeciwnowotworową, a dla 63% chorych były to inhibitory angiogenezy lub inhibitory mTOR [6, 7].

Większość (prawie 60%) raportowanych działań niepożądanych miało nasilenie G1 lub G2. Najczęściej występowały biegunka (52%), nadciśnienie tętnicze (40%), zmiana koloru włosów (38%). Wśród działań niepożądanych w stopniu G3 oraz G4 dominowały nadciśnienie tętnicze (4%) i biegunka (4%). Uwagę zwracał jednak dość wysoki odsetek chorych, u których występowały podwyższone stężenia aminotransferaz alaninowej i asparaginianinowej, w tym u około 10% chorych nasilone w stopniu G3 lub G4.

Należy podkreślić, że skuteczność pazopanibu została oceniona w stosunku do placebo, a nie aktywnego komparatora. Autorzy tłumaczą, iż w chwili rozpoczęcia naboru do badania (kwiecień 2006 r.) dostęp do innych inhibitorów wielokinazowych mogących stanowić komparator, tj. sunitynibu czy sorafenibu, był ograniczony, a zastosowanie cytokin jako opcji terapeutycznej w wielu krajach było kwestionowane ze względu na nich toksyczność. Zdaniem autorów wybór takiego komparatora pozwalał lepiej scharakteryzować skuteczność i tolerancję pazopanibu [5]. Te tłumaczenia są jednak nieprzekonujące, ponieważ zasadą prowadzenia badań klinicznych jest zapewnienie optymalnego leczenia grupy kontrolnej. Wybór placebo jako komparatora także u wcześniej nieleczonych pacjentów należy jednoznacznie ocenić jako suboptymalny, ponieważ niewielka, ale jednak, wartość interferonu alfa w pierwszej linii nie ulegała wątpliwości [8]. Dlatego właśnie interferon alfa był komparatorem we wcześniej przeprowadzonym badaniu III fazy sunitynibu [3], który na podstawie wyników tego badania został wstępnie zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) w styczniu 2006 roku, czyli także przed rozpoczęciem naboru do badania VEG105192. Sorafenib z kolei uzyskał wstępną rejestrację FDA w grudniu 2005 roku na podstawie wyników badania III fazy dotyczących porównania tego leku z placebo u pacjentów leczonych wcześniej cytoki-

nami [9]. Jednocześnie negatywny aspekt wykorzystania placebo w badaniu VEG105192 był nieco złagodzony przez randomizację w stosunku 2:1, a także fakt, iż wielu chorych po progresji otrzymało ostatecznie jakiś inhibitor wielokinazowy (w tym pazopanib).

Pazopanib vs. sunitynib

Błędy w projektowaniu badania VEG105192 związane z wyborem placebo jako komparatora spowodowały, że konieczne stało się przeprowadzenie badania typu *non-inferiority* COMPARZ oceniającego, czy pazopanib nie jest gorszy od sunitynibu w odniesieniu do PFS.

Celem badań *non-inferiority* nie jest wykazanie, iż nowy lek jest równie skuteczny jak dotychczas stosowany, lecz udowodnienie, że nie jest od niego gorszy o wcześniej założoną wartość, zwaną delta. Wielkość tej wartości wyznaczana jest m.in. na podstawie opinii ekspertów. Dyskusja poprzedzająca określenie ostatecznego kształtu projektu wskazała, że zdaniem ekspertów dopuszczalna różnica w wartościach median PFS mogła wynosić 2 miesiące. Ostatecznie przyjęto, że granicą *non-inferiority* będzie górna wartość 95-procentowego przedziału ufności dla HR PFS wynosząca 1,25 — wykazanie, że pazopanib jest nie gorszy od sunitynibu, wymagało, aby górna granica HR PFS była mniejsza niż 1,25. Przekładało się to na różnicę w medianach co najwyżej 2,2 miesiąca — według ekspertów taka różnica byłaby dopuszczalna pod warunkiem dobrej tolerancji pazopanibu oraz korzystnego wpływu na jakość życia chorych.

Do badania włączono 1100 wcześniej nieleczonych chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego uogólnionego raka nerki. Chorych randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia z zastosowaniem pazopanibu 800 mg na dobę codziennie albo sunitynibu w rytmie co 6 tygodni (50 mg na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: OS, tolerancja leczenia oraz jakość życia chorych. W populacji *intent-to-treat* osiągnięta mediana PFS dla pazopanibu wyniosła 8,4 miesiąca, a dla sunitynibu 9,5 miesiąca (HR 1,05; 95% CI 0,90–1,22). Tym samym wykluczono, iż pazopanib jest gorszy od sunitynibu. W populacji *per protocol* nie udało się wykazać, że pazopanib nie jest gorszy, ponieważ górna granica 95-procentowego przedziału ufności HR PFS wynosiła dokładnie 1,25.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi u chorych otrzymujących pazopanib wyniósł 31% (25% dla sunitynibu, $p = 0,03$). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w OS: 28,4 miesiąca dla pazopanibu i 29,3 miesiąca dla sunitynibu (HR 0,91; 95% CI 0,76–1,08; $p = 0,28$).

W badaniu COMPARZ oceniono tolerancję obu leków, wykazując zróżnicowanie w najczęściej obserwowanych działaniach niepożądanych i nieprawidłowościach w badaniach laboratoryjnych. W przypadku sunitynibu

częściej występowały zespół ręka–stopa, zapalenie śluzówek, niedoczynność tarczycy oraz powikłania hematologiczne; w przypadku pazopanibu zmiana koloru włosów, ubytek masy ciała, wyłysienie oraz podwyższone stężenie aminotransferaz.

Czterdzieści cztery procent pacjentów otrzymujących pazopanib oraz 51% pacjentów otrzymujących sunitynib wymagało redukcji dawki leku oraz — odpowiednio — 24% i 20% przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. W przypadku pazopanibu było to zwykle spowodowane toksycznością wątrobową.

W badaniu COMPARZ oceniono jakość życia związaną ze zdrowiem, wykorzystując 4 instrumenty (FACIT-F, FKS-19, CTSQ, SQLQ). Pazopanib uzyskał lepsze wyniki w 11 spośród 14 ocenionych kryteriów, m.in. w odniesieniu do zmęczenia, objawów zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i zespołu ręka–stopa, ale bezwzględne różnice były niewielkie, a jakość życia oceniano pod koniec 4-tygodniowego okresu stosowania sunitynibu [10].

Jednym z narzędzi służących do oceny jakości życia jest analiza Q-TWIST (*quality-adjusted time without symptoms or toxicity*), czyli skorygowany o jakość życia czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia. Jego zaletą jest względny obiektywizm, uwzględnienie zarówno efektywności terapii i występujących działań niepożądanych, a głównymi wadami niepewny związek z korzyścią kliniczną (niekiedy objawy niepożądane terapii nie przekładają się na pogorszenie jakości życia) i arbitralne kryteria wagi przypisywane poszczególnym składowym.

Do przeprowadzania tej analizy wykorzystuje się dane uzyskane z badań klinicznych, które obejmują: czas trwania toksyczności (objawów niepożądanych w nasileniu G3 lub G4) (TOX), czas wolny od objawów choroby lub toksyczności (TWIST) oraz czas przeżycia po nawrocie (REL). Poszczególnym składowym nadawane są arbitralne współczynniki (uTOX, uREL), które różnicują ich wagę:

$$Q-TWIST = TWIST + (uTOX \times TOX) + (uREL \times REL)$$

W celu przeprowadzenia analizy Q-TWIST czas przeżycia całkowitego chorych uczestniczących w badaniu COMPARZ został podzielony zgodnie z powyższymi kryteriami na 3 składowe. Założono, że współczynniki uTOX i uREL mogą zmieniać się co 0,25 od 0 do 1,0, gdzie 1,0 oznacza zrównanie znaczenia TOX i REL z TWIST, a 0 oznacza, że TOX i REL nie wpływają na Q-TWIST. Jakość życia w czasie TWIST uznaje się za idealną i dlatego współczynnik dla TWIST domyślnie ma wartość 1,0. W ten sposób uzyskano 25 kombinacji. W analizie Q-TWIST chorych uczestniczących w badaniu COMPARZ stwierdzono, że średnia wartość TOX (bez uwzględnienia współczynników) u chorych leczo-

nych pazopanibem wyniosła 66 dni (98 dni u chorych leczonych sunitynibem), TWIST 248 dni (228 dni), REL 169 dni (145 dni). Po uwzględnieniu różnych kombinacji współczynników uTOX i uREL jedynie w 10 przypadkach uzyskano istotną statystycznie różnicę w Q-TWIST na korzyść pazopanibu — różnice w średnich wynosiły 20–43 dni [11].

Za istotną klinicznie zwykle uznaje się różnicę wartości Q-TWIST wynoszącą 10–15% mediany OS uzyskanej w badaniu. Jeśli różnica zawiera się w przedziale 5–10%, OS może być istotna klinicznie, a jeśli do 5%, może mieć znaczenie w niektórych sytuacjach, np. w przypadku dużych badań populacyjnych [12]. Istotne statystycznie różnice wartościach Q-TWIST wynosiły od 20 do 43 dni, co stanowiło < 5% OS (mediana OS w badaniu COMPARZ 28,4 miesiąca). U pacjentów stosujących pazopanib czas trwania działań niepożądanych był krótszy (średnio o 31 dni), ale mniej niż połowa uzyskanych różnic średnich wartości Q-TWIST miała istotność statystyczną, a w przypadku wszystkich stwierdzono niewielkie znaczenie kliniczne.

Badanie PISCES

Kolejnym badaniem, w którym podjęto próbę porównania sunitynibu i pazopanibu, było oceniające preferencje pacjenta badanie PISCES — podwójnie zaślepiona próba z randomizacją i założonym *cross-over*. Dodatkowo zbadano jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii. Założenia badania były dość nowatorskie — pacjentów poddawano terapii jednym z leków przez 10 tygodni, po czym po 2 tygodniach przerwy rozpoczynano u nich trwającą 10 tygodni terapię drugim lekiem. Po zakończeniu obu okresów pacjenci decydowali, który z leków preferowali. Pazopanib wybrało 70% chorych, 22% chorych preferowało sunitynib, 8% pacjentów nie miało zdania ($p < 0,03$). Czynniki decydującymi o wyborze pazopanibu były mniej nasilone zmęczenie i lepsza ogólna jakość życia, w przypadku sunitynibu decydującą rolę odgrywała mniejsza częstość biegunek. Oceniono także preferencje lekarzy opiekujących się pacjentami, również oni częściej wybierali pazopanib niż sunitynib (odpowiednio 61% i 22%), 17% lekarzy nie miało zdania [13].

Badania w populacji „real world”

Stosowanie leku w ramach badań klinicznych wiąże się z oceną jego skuteczności w grupie wyselekcjonowanych pacjentów, najczęściej w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności ogólnej, z rakiem jasnokomórkowym, bez współistniejących istotnych schorzeń, zwykle po nefrektomii i z korzystnym lub pośrednim rokowaniem w skali MSKCC.

Retrospektywna analiza danych dotyczących 2210 pacjentów, pochodzących z *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* wykazała, że aż 35% leczonych osób nie spełniało standardowych kryteriów włączenia do badań klinicznych. Czynniki wykluczającymi były najczęściej stan sprawności ogólnej < 70 w skali Karnofsky’ego (KPS, *Karnofsky performance status*), histologia inna niż rak jasnokomórkowy, współwystępowanie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego bądź małe stężenie hemoglobiny. Analiza wykazała gorsze rokowanie u pacjentów niekwalifikujących się do badań klinicznych. W grupie tej odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 22% (w grupie kwalifikujących się do badań klinicznych 29%; $p = 0,0005$), mediana PFS 5,0 miesiąca (8,6 miesiąca; $p < 0,0001$), a mediana OS 12,5 miesiąca (28,4 miesiąca; $p < 0,0001$) [14].

Z klinicznego punktu widzenia istotna jest także skuteczność i tolerancja pazopanibu stosowanego w codziennej praktyce, a to odzwierciedlają wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w różnych krajach. Dostarczają one bardziej realistycznych danych niż badania kliniczne z randomizacją, gdyż chorzy poddawani ocenie w badaniach obserwacyjnych różnią się od pacjentów kwalifikowanych do badań klinicznych, a przypominają chorych kwalifikowanych do terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej. Chorzy tacy są obciążeni chorobami współistniejącymi, mogą mieć przerzuty do mózgu, są w gorszym stanie sprawności ogólnej, a także częściej należą do grupy niekorzystnego rokowania.

Matrana i wsp. dokonali retrospektywnej analizy wyników leczenia pazopanibem w pierwszej linii u 88 chorych pozostających pod opieką MD Anderson Center w Teksasie. Mediana wieku chorych wynosiła 65 lat. U 23% z nich oceniono stan sprawności w skali Karnofsky’ego na < 80, u 12% określono rokowanie jako niekorzystne według MSKCC. Uzyskana mediana PFS wyniosła 13,7 miesiąca. W analizach wieloczynnikowych wykazano związek pomiędzy PFS a stanem sprawności KPS < 80 ($p < 0,0001$), a także stężeniem dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) > 1,5 × górna granica normy ($p = 0,0135$). Mediana OS wyniosła 29,1 miesiąca. Wykazano związek między OS a obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) ($p = 0,0089$), liczbą neutrofilii > górnej granicy wartości referencyjnych ($p = 0,0178$) oraz stężeniem hemoglobiny < 12 g/dl ($p = 0,0001$). Wykazanie tych związków nie jest zaskakujące, a niektóre z tych czynników są oceniane w modelach prognostycznych MSKCC czy IMDC. U pacjentów w gorszym stanie sprawności oraz z obecnością przerzutów do OUN rokowanie było gorsze niż u chorych bez tych czynników. Niemniej jednak spośród 14 chorych z przerzutami do OUN 5 uzyskało remisję, a 6 stabilizację zmian przerzutowych

do OUN. Stosowanie pazopanibu charakteryzowało się dobrą tolerancją. Dominowały działania niepożądane o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, spośród których najczęściej występowały: zmęczenie (58%), biegunka (39%), nadciśnienie tętnicze. Około 10% pacjentów przerwało terapię z powodu działań niepożądanych, najwięcej z powodu toksyczności wątrobowej [15].

Vogelzang i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę danych 177 pacjentów zawartych w elektronicznych bazach *US Oncology*, *McKesson Specialty Health*, *iKnowMed*. Mediana wieku chorych wynosiła 66 lat, 55% stanowili pacjenci w wieku co najmniej 65 lat. Około 45% chorych było obciążonych 2 lub więcej chorobami współistniejącymi. Uzyskana mediana PFS wyniosła 8,5 miesiąca, a mediana OS — 22,0 miesięcy. Wykazano istotne statystycznie różnice w OS i PFS w zależności od stanu sprawności ogólnej (ECOG PS0: mediana OS 31,9 miesiąca, PFS 11,1 miesiąca; ECOG PS1: odpowiednio — 12,4 miesiąca i 7,2 miesiąca). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie (56%), biegunka (52%), wymioty (44%), nudności (40%), nadciśnienie tętnicze (27%) [16].

Wyniki kolejnej retrospektywnej analizy przedstawili Glavis i wsp. Autorzy ocenili dane dotyczące 104 chorych pochodzące z bazy ośrodka Christie Hospital w Manchesterze w Wielkiej Brytanii. W analizowanej grupie 23% stanowili pacjenci w wieku co najmniej 75 lat. U 29% oceniono stan sprawności w skali ECOG na 2 lub gorszy, około 25% chorych należało do grupy niekorzystnego rokowania, 7% miało przerzuty do OUN. Mediana PFS wyniosła 13 miesięcy, a mediana OS 19 miesięcy. Wszyscy pacjenci doświadczyli działań niepożądanych związanych z terapią, ale jedynie 16 z nich (15%) przerwało z tego powodu leczenie [17].

Wydaje się, że wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają dane uzyskane z badań klinicznych. Mediany PFS uzyskiwane w tych badaniach wynosiły od 8,5 do 13,7 miesiąca i były zbliżone do tych z badania rejestracyjnego (11,1 miesiąca) i badania COMPARZ (8,4 miesiąca). Podobny był także OS, którego mediana we wspomnianych badaniach *real world* wynosiła 19–29,1 miesiąca (dla porównania w badaniu rejestracyjnym 22,9 miesiąca, w badaniu COMPARZ 28,4 miesiąca). Najkrócej żyli pacjenci opisani przez Glavis i wsp. Przyczyną tego może być jednak duży odsetek chorych w stanie sprawności 2 lub gorszym.

Wyniki badań *real world* potwierdzają dobrą tolerancję leczenia. Podobnie jak w badaniu rejestracyjnym czy COMPARZ dominują działania niepożądane w stopniu 1. lub 2. Najczęściej chorzy doświadczali zmęczenia (ok. 50%), biegunki (ok. 50%). Nieco odmiennie sytuacja przedstawia się w odniesieniu do nadciśnienia tętniczego — w badaniu COMPARZ nadciśnienie stwierdzono u około 46%, a w badaniu rejestracyjnym u około 40%, podczas gdy w badaniach obserwacyjnych tylko u oko-

ło 25%. Różnice mogą jednak wynikać z częstszego i dokładniejszego monitorowania czynności życiowych w badaniach klinicznych w porównaniu z codzienną praktyką. Wśród działań niepożądanych pazopanibu obserwowanych we wszystkich badaniach zwraca uwagę częste występowanie bezobjawowej toksyczności wątrobowej (zwiększenie stężenia aminotransferaz) — u około 15% osiąga ona stopień 3. lub 4.

Pazopanib vs. sunitynib — badania *real world*

W badaniach obserwacyjnych podjęto także próby porównania skuteczności populacyjnej pazopanibu i sunitynibu.

Prawdopodobnie największym z takich badań jest badanie z wykorzystaniem danych pochodzących z bazy *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*. Baza zawiera dane z 19 krajów. W okresie między styczniem 2005 a majem 2015 roku dokonano analizy danych demograficznych, klinicznych oraz wyników stosowania terapii celowanych u 7438 pacjentów z rozpoznaniem raka nerki. W ramach pierwszej linii leczenia 6519 spośród nich otrzymało sunitynib, a 919 pazopanib. Oceniono OS, PFS, odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz przeprowadzono ocenę dystrybucji pacjentów do poszczególnych grup prognostycznych według IMDC. Mediana obserwacji wyniosła 40,4 miesiąca. Na podstawie przeprowadzonej analizy nie stwierdzono różnic w odsetkach chorych kwalifikowanych do poszczególnych grup prognostycznych w zależności od rodzaju leku, który przyjmowali. Nie wykazano również różnic w OS, PFS, a także odsetku odpowiedzi [18].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach 1 i 2.

W innym badaniu retrospektywnym oceniono dane pochodzące z bazy *SEER-Medicare Database* zawierającej dane z 20 regionów geograficznych Stanów Zjednoczonych. Spośród poddanych analizie 816 chorych, u których w ramach pierwszej linii leczenia zastosowano terapię celowaną, 545 otrzymało sunitynib, 182 sorafenib, a 89 pazopanib. Pacjenci otrzymujący pazopanib istotnie częściej obciążeni byli chorobami układu sercowo-naczyniowego i niewydolnością nerek. Wykazano, że jego zastosowanie w pierwszej linii leczenia znacząco wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu z terapią sorafenibem (HR 0,56; 95% CI 0,37–0,85) lub sunitynibem (HR 0,65; 95% CI 0,44–0,95). W przypadku pazopanibu mediana OS wyniosła 19,6 miesiąca, sorafenibu — 17,2 miesiąca ($p = 0,06$), a sunitynibu — 17,3 miesiąca ($p < 0,05$) [19].

Kolejnym badaniem *real world* jest badanie kanadyjskie, w którym także oceniono skuteczność terapii każdym z leków. Do badania wykorzystano dane pocho-

Tabela 1. Dystrybucja chorych do poszczególnych kategorii rokowniczych według skali *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC)

Kategorie rokownicze wg skali IMDC	Pazopanib	Sunitynib	p = 0,36
Korzystna	24%	23%	
Pośrednia	57%	58%	
Niekorzystna	20%	18%	

Tabela 2. Podsumowanie wyników badania obserwacyjnego *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*

Oceniony parametr	Pazopanib	Sunitynib	p
Mediana OS (mies.)	22,6	22,3	p = 0,65
Mediana PFS (mies.)	8,3	8,4	p = 0,17
ORR (%)	30	28	p = 0,16

OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi

dzące z 14 ośrodków akademickich zawarte w *Canadian Kidney Cancer Information System* zebrane w okresie od stycznia 2011 do listopada 2015 roku. Dane dotyczyły 670 pacjentów, spośród których 577 chorych w ramach pierwszej linii leczenia otrzymało sunitynib, a 93 otrzymało pazopanib. Oceniono OS chorych, a także czas do niepowodzenia leczenia (TTTF, *time to treatment failure*) oraz toksyczność terapii [20]. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS w grupie chorych otrzymujących sunitynib (mediana 31,7 vs. 20,6 miesiąca; p = 0,028). Po przeprowadzeniu analizy chorych w zależności od grupy rokowniczej IMDC wykazano poprawę OS przy zastosowaniu sunitynibu w każdej z tych grup, chociaż istotność statystyczna dotyczyła jedynie chorych z grupy pośredniego rokowania (mediana 40,1 vs. 20,6 miesiąca; p = 0,014; HR 0,50; 95% CI 0,27–0,90). Stwierdzono numeryczną różnicę w TTTF na korzyść sunitynibu, jednak nie była ona istotna statystycznie. Profil działań niepożądanych był podobny jak w poprzednio przeprowadzonych badaniach. W przypadku sunitynibu częściej obserwowano zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (16% vs. 7%), zespół ręka–stopa (12% vs. 3%), chorobę refluksową przełyku (7% vs. 1%), trombocytopenię, neutropenię. W przypadku pazopanibu częściej występowała toksyczność wątrobowa (14% vs. 3%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania zmęczenia (dla porównania w badaniu COMPARZ 17% chorych leczonych sunitynibem doświadczyło zmęczenia w stopniu G3 i G4),

co może wynikać z dopuszczenia w Kanadzie możliwości modyfikacji schematu dawkowania sunitynibu.

Przedstawione wyniki badań obserwacyjnych nie upoważniają do wyciągania wniosku, który z leków jest skuteczniejszy. Z jednej strony ich wyniki są sprzeczne, a z drugiej porównywane grupy chorych mogą różnić się cechami klinicznymi wpływającymi na rokowanie. Cechy te, których nie można kontrolować, mogą mieć także wpływ na wybór konkretnego leku przez lekarza.

Którzy pacjenci są kandydatami do terapii pazopanibem?

Korzystny profil działań niepożądanych pozwala uznać pazopanib za opcję terapeutyczną zwłaszcza u pacjentów w nieco gorszym stanie sprawności ogólnej, bardziej „kruchych” (*fragile*) bądź starszych.

Skuteczność pazopanibu w tej ostatniej grupie potwierdzają wyniki retrospektywnej analizy dotyczącej 1711 pacjentów, których dane zaczerpnięto z bazy *Medicare Database*. Chorzy w pierwszej linii leczenia otrzymywali sunitynib lub pazopanib. W badaniu oceniono OS, wykorzystanie zasobów opieki medycznej w trakcie terapii i koszty z tym związane. Mediana wieku chorych poddanych analizie wyniosła 74 lata. Zastosowanie pazopanibu w pierwszej linii wiązało się ze znaczącym wydłużeniem OS w porównaniu z sunitynibem (18,2 vs. 14,6 miesiąca; p < 0,015), a także z niższym miesięcznym kosztem opieki zdrowotnej [21].

Nie znaczy to jednak, że pazopanib nie może być stosowany u młodszych osób, gdyż także taka grupa może odnieść korzyść z terapii tym lekiem, co wynika z publikacji Porty i wsp. dotyczącej poszukiwania chorych odpowiednich do terapii pazopanibem [22]. W publikacji podkreślono, że pazopanib jest skuteczny w grupie chorych z korzystnym i pośrednim rokowaniem — potwierdzają to wyniki badania rejestracyjnego i badania COMPARZ, a także wyniki wspomnianych badań obserwacyjnych [15–17]. Zdaniem autorów duży odsetek obiektywnych odpowiedzi (ok. 30%) osiągnięty w badaniu rejestracyjnym i potwierdzony w badaniach obserwacyjnych pozwala wykorzystać potencjał pazopanibu u pacjentów wymagających szybkiego zmniejszenia masy nowotworowej [22].

Jednocześnie powodowane lekiem nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniających czynność wątroby, głównie wzrost aminotransferaz [23], powodują, że chorzy z niewielkim nawet uszkodzeniem tego narządu nie wydają się być odpowiednimi kandydatami do terapii pazopanibem.

Podsumowując, pazopanib, podobnie jak sunitynib, jest opcją terapeutyczną dla chorych z uogólnionym rakiem nerki. Leki te stosowane w pierwszej linii

charakteryzują się podobną skutecznością, ale nieco różnią się profilem działań niepożądanych. Nie można jednoznacznie określić grupy chorych, którzy powinni otrzymać dany lek. Na decyzję lekarza powinna przede wszystkim wpłynąć indywidualna interpretacja opublikowanych wyników badań klinicznych z randomizacją. Należy także wziąć pod uwagę profil działań niepożądanych oraz spodziewaną jakość życia chorych.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Cancer in Poland in 2015. *Cancer*. 2017. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (15 maja 2018).
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5): v58–v68, doi: [10.1093/annonc/mdw328](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw328), indexed in Pubmed: [27664262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664262/).
3. 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, doi: [10.1056/NEJMoa065044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044), indexed in Pubmed: [17215529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215529/).
4. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. AVOREN Trial investigators. 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, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7), indexed in Pubmed: [18156031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18156031/).
5. 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(6): 1061–1068, doi: [10.1200/JCO.2009.23.9764](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764), indexed in Pubmed: [20100962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962/).
6. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, 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*. 2013; 49(6): 1287–1296, doi: [10.1016/j.ejca.2012.12.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.010), indexed in Pubmed: [23321547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321547/).
7. Sternberg CN, Davis ID, Deen KC, et al. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Oncology*. 2014; 87(6): 342–350, doi: [10.1159/000366227](https://doi.org/10.1159/000366227), indexed in Pubmed: [25227656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25227656/).
8. Coppin C, Porzolt F, MA, J K, A C, T W. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (4). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001425.pub2/pdf>.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 125–134, doi: [10.1056/NEJMoa060655](https://doi.org/10.1056/NEJMoa060655), indexed in Pubmed: [17215530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215530/).
10. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 722–731, doi: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989), indexed in Pubmed: [23964934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934/).
11. Beaumont JL, Salsman JM, Diaz J, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2016; 122(7): 1108–1115, doi: [10.1002/cncr.29888](https://doi.org/10.1002/cncr.29888), indexed in Pubmed: [27000445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27000445/).
12. Revicki DA, Feeny D, Hunt TL, et al. Analyzing oncology clinical trial data using the Q-TWiST method: clinical importance and sources for health state preference data. *Qual Life Res*. 2006; 15(3): 411–423, doi: [10.1007/s11136-005-1579-7](https://doi.org/10.1007/s11136-005-1579-7), indexed in Pubmed: [16547779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16547779/).
13. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014; 32(14): 1412–1418, doi: [10.1200/JCO.2013.50.8267](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267), indexed in Pubmed: [24687826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687826/).
14. Heng D, Choueiri TK, Rini BI, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Annals of Oncology*. 2013; 25(1): 149–154, doi: [10.1093/annonc/mdt492](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt492).
15. Matrana M, Shetty A, Teegavarapu P, et al. Outcomes of unselected patients with metastatic renal cell carcinoma treated with front-line pazopanib therapy. Abstract 2779. European Cancer Congress Amsterdam, The Netherlands, 2013.
16. Vogelzang NJ, Hackshaw MD, Hutson TE, et al. First-Line and Sequential Use of Pazopanib Followed by Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Therapy Among Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in a US Community Oncology Setting. *Clin Genitourin Cancer*. 2015; 13(3): 210–217, doi: [10.1016/j.clgc.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.11.001), indexed in Pubmed: [25498215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25498215/).
17. Galvis V, Chow S, Thistlethwaite FC. Clinical practice outcomes of patients treated with pazopanib for metastatic renal cell cancer (mRCC) — 6 year experience at a referral centre in Manchester, UK. Abstract 2763. European Cancer Congress; Amsterdam, The Netherlands, 2013.
18. 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, doi: [10.1016/j.ejca.2016.06.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.016), indexed in Pubmed: [27487293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27487293/).
19. Pal SK, Ghate SR, Li N, et al. Real-World Survival Outcomes and Prognostic Factors Among Patients Receiving First Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A SEER-Medicare Database Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2017; 15(4): e573–e582, doi: [10.1016/j.clgc.2016.12.005](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.005), indexed in Pubmed: [28139444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139444/).
20. Lalani AKA, Li H, Heng DYC, et al. First-line sunitinib or pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: The Canadian experience. *Can Urol Assoc J*. 2017; 11(3–4): 112–117, doi: [10.5489/auaj.4398](https://doi.org/10.5489/auaj.4398), indexed in Pubmed: [28515811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28515811/).
21. Vogelzang NJ, Pal SK, Ghate SR, et al. Clinical and Economic Outcomes in Elderly Advanced Renal Cell Carcinoma Patients Starting Pazopanib or Sunitinib Treatment: A Retrospective Medicare Claims Analysis. *Adv Ther*. 2017; 34(11): 2452–2465, doi: [10.1007/s12325-017-0628-2](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0628-2), indexed in Pubmed: [29076108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076108/).
22. Porta C, Ferrari A, Czarnecka AM, et al. Pazopanib in Patients with Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: Seeking the Right Patient. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 329, doi: [10.3389/fphar.2017.00329](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00329), indexed in Pubmed: [28680399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28680399/).
23. Powles T, Bracarda S, Chen M, et al. Characterisation of liver chemistry abnormalities associated with pazopanib monotherapy: a systematic review and meta-analysis of clinical trials in advanced cancer patients. *Eur J Cancer*. 2015; 51(10): 1293–1302, doi: [10.1016/j.ejca.2015.03.019](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.019), indexed in Pubmed: [25899987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899987/).