

# Bezbedonosni profil TKI inhibitora u drugoj liniji terapije mRCC

Dr Vesna Stojanović

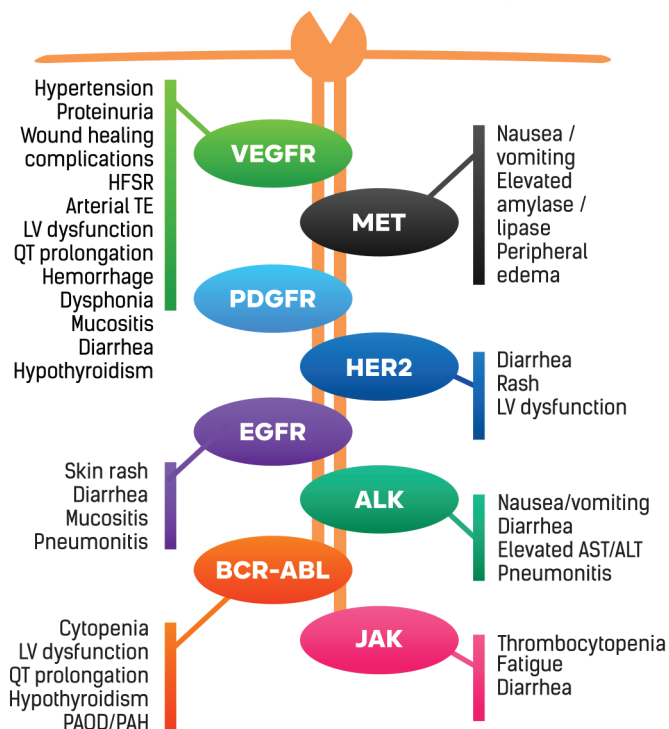
Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš

Savremena terapija metastatskog i/ili lokalno uznapređovalog metastatski RCC (mRCC) karcinoma podrazumeva operativno lečenje, a potom kombinovane protokole imunoterapije i/ili ciljane terapije TKI, koja uglavnom deluje na angiogenezu, bilo putem inhibicije puta VEGF/VEGFR-vaskularni endotelni faktor rasta receptora (tj. bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib i tivozanib), ili delovanjem na selektivni inhibitor mTOR (ciljni receptor za rapamicin kod sisara, engl. mammalian target of rapamycin mTOR), ( everolimus i temsirolimus) i kabozantinib inhibitor MET (receptor za faktor rasta hepatocita). Relativno novi princip u lečenju mRCC podrazumeva primenu lekova iz klase tzv. „ Inhibitori kontrolne tačke“(checkpoint inhibitors) kao što su ipilimumab, nivolumab i pembrolizumab. Inhibitori tirozin kinaze (TKI) se koriste u prvoj i drugoj liniji terapijem RCC, kao monoterapija ili u kombinaciji sa dugim lekovima najčešće imunoterapijom, kako bi se poboljšali ishodi pacijenata [1-3].

Mehanizam dejstva TKI koji se koriste u drugoj liniji terapije mRCC podrazumeva selektovanu inhibiciju tirozin kinaze receptora faktora rasta vaskularnih endotelnih ćelija (VEGFR)-1, VEGFR-2 i VEGFR-3 (Axitinib) ili receptora MET (receptor faktora rasta hepatocita) i VEGF (Kabozantinib) koje su povezane sa rastom tumora i angiogenezom, patološkom pregradnjom kostiju, rezistencijom na lek i metastatskom progresijom karcinoma. Angiogeneza je kritičan korak u rastu karcinoma. VEGF je ključni induktor patološke angiogeneze izražene u skoro svim tumorima [4-7]. TKI koji inhibiraju VEGFR dovode do kardiovaskularne toksičnosti kao što je hipertenzija [8-9]. Inhibicija VEGF-a, prema tome, dovodi do povišenog sistemskog vaskularnog otpora obzirom da je VEGF je neophodan za odgovarajuću proizvodnju azot-oksida. [10-12]. VEGF je od vitalnog značaja za preživljavanje endotelnih ćelija, anti-VEGF terapija može umanjiti integritet i regenerativni kapacitet endotel-

nih ćelija, delujući prokoagulantno. Dugotrajno slabljenje i smanjen integritet zidova krvnih sudova može na kraju dovesti do tromboze i krvarenja [13]. Lekovi iz klase TKI se generalno dobro tolerišu i imaju drugačiji mehanizam dejstva u odnosu na hemioterapiju ili imunoterapiju. Zbog važne fiziološke uloge koju protein kinaze igraju u telu, može doći do toksičnosti koje utiču na različite organe. Najčešće zahvaćeni organi uključuju srce, pluća, jetru, gastrointestinalni trakt, bubrege, štitnu žlezdu, krv i kožu. Neželjeni događaji povezani sa inhibicijom VEGFR TKI uključuju: disfunkciju leve komore, krvarenje, komplikacije u zarastanju rana, hipertenziju, ishemiju srca, trombozu, dijareju, proteinuriju, mukozitis, disfoniju i kožne reakcije [14-15,34].

## OVERVIEW OF TOXICITIES ASSOCIATED WITH DIFFERENT TKI TARGETS



Slika 1. [34]. Preuzeto iz: <https://archive.cancerworld.net/e-grandround/managing-common-toxicities-with-new-tyrosine-kinase-inhibitors/> Slika 1.



# Bezbedonosni profil TKI inhibitora u drugoj liniji terapije mRCC

Dr Vesna Stojanović

Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš

Optimalni izbor TKI i doze leka su uslov za smanjenje toksičnosti i neželjenih događaja. Doze TKI su uglavnom fiksne, a ipak nekoliko faktora može uticati na optimalni režim TKI kao što su interakcije lek-lek/lek-hrana, crevna apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija leka [16].

Važno je uzeti u obzir da svaki lek ili kombinacija lekova ima jedinstvene profile neželjenih događaja u zavisnosti od njihovog mehanizma delovanja. Prilikom izbora terapije, kliničari uzi-

maju u obzir brojne faktore vezane za samog pacijenta, kao što je starost, komorbiditeti i prethodna terapiju, kao i neželjena dejstva terapije. Na osnovu profila pacijenta, ali i poznatih neželjenih efekata multidisciplinarni tim za lečenje mRCC donosi odluku uz aktivno učešće pacijenta koja će terapija biti primenjena.

Uprkos koristi koju su TKI doneli pacijentima sa metastatskim karcinomom bubrežnih ćelija, oni su povezani sa neželjenim događajima koji mogu biti značajni i/ili ozbiljni po prirodi.

**Table 5.** Safety and tolerability data from pivotal trials<sup>a</sup>

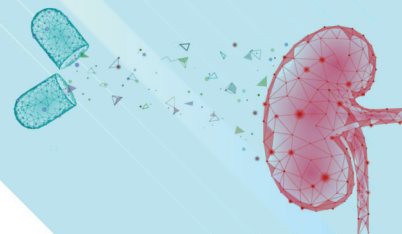
Safety and tolerability data	RECORD-1 [34] NCI CTCAE v3.0 Treatment-related AEs <sup>b</sup>		AXIS[35] <sup>c</sup> NCI CTCAE v3.0 All-causality AEs		CheckMate 025 [36] NCI CTCAE v4.0 Treatment-related AEs <sup>b</sup>		METEOR [37] NCI CTCAE v4.0 All-causality AEs		Study 205 [38] NCI CTCAE v4.0 All-causality AEs		
	Everolimus (n = 269), %	Placebo (n = 135), %	Axitinib (n = 359), %	Sorafenib (n = 355), %	Nivolumab (n = 406), %	Everolimus (n = 397), %	Cabozantinib (n = 331), %	Everolimus (n = 322), %	Lenvatinib + everolimus (n = 51), %	Lenvatinib (n = 52), %	Everolimus (n = 50), %
Dose reductions	5	<1	31	52	NA	26	60	25	71 <sup>d</sup>	62	26
Dose interruptions/delays	34	15	77	80	51	66	—	—	—	—	—
Discontinuation due to AEs	10	4	4	8	8	13	9	10	24	25	12
Treatment-related deaths	<1	NA	0	<1	0	<1	<1	<1	2	2	0
Any AE, all grade	—	—	—	—	79	88	100	>99	98	94	96
Any AE, grade 3–4	—	—	—	—	19	37	68	58	71	79	50
Most common grade 3–4 AEs											
Stomatitis	3	0	1	<1	0	4	2	2	0	2	2
Infections	3	0	—	—	—	—	—	—	0	8 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>
Fatigue	3	<1	11	5	2	3	9	7	14	8	2
Asthenia	1	<1	5	3	—	—	4	2	Included with fatigue		
Diarrhea	1	0	11	7	1	1	11	2	20	12	2
Nausea	0	0	3	1	<1	1	4	<1	6	8	0
Vomiting	0	0	3	1	—	—	2	<1	8	4	0
Abdominal pain	—	—	—	—	—	—	4	1	4	4	0
Hypertension	—	—	16	11	—	—	15	3	14	17	2
Decreased appetite/ anorexia	<1	0	5	4	<1	1	2	<1	6	4	0
PPES	—	—	5	16	—	—	8	<1	0	0	0
Constipation	—	—	1	1	—	—	<1	<1	37	0	0
Pneumonitis	3	0	—	—	1	3	0	2	—	—	—
Most common grade 3–4 laboratory abnormalities											
Anemia	9	5	<1	4	2	8	5	16	8	2	12
Hyperglycemia	12	1	—	—	1	4	<1	5	0	0	10
Lymphopenia	16	5	3	4	—	—	—	—	—	—	—
Hypophosphatemia	4	0	2	16	—	—	4	2	—	—	—
Hypercholesterolemia	3	0	—	—	—	—	—	—	2	2	0
Lipase elevation	—	—	5	15	—	—	—	—	—	—	—
Proteinuria	—	—	—	—	—	—	2	<1	4	19	2
Hypomagnesemia	—	—	—	—	—	—	5	0	—	—	—
Hypokalemia	—	—	—	—	—	—	5	2	—	—	—

**Tabela 1 [10].** (Preuzeto -The Oncologist. 2018 May;23(5):540–555. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0534. PMID: 29487224; PMCID: PMC5947457.)

# Bezbedonosni profil TKI inhibitora u drugoj liniji terapije mRCC

Dr Vesna Stojanović

Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš



U kontrolisanom kliničkim ispitivanjima faze III sa TKI za lečenje pacijenata sa mRCC najvažnije ozbiljne neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji primaju TKI su arterijski embolijski i trombotični događaji, venski embolijski i trombotični događaji, krvarenje (uključujući gastrointestinalno krvarenje, cerebralno krvarenje i hemoptizije), gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule, hipertenzivna kriza i sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije.

Najčešće neželjene reakcije zabeležene u studijama faze III primećene u drugoj liniji terapije mRCC sa aksitinibom i kabozantinibom su dijareja, hipertenzija, zamor, disfonija, mučnina, smanjen apetit i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (šaka-stopalo). [10,16-17,33].

## Rezime bezbednosnog profila TKI

Hipertenzija je bila češće primećena kod populacije prethodno nelečenih pacijenata sa mRCC (67%) nego kod pacijenata sa mRCC koji su prethodno lečeni terapijom usmerenom na VEGF (37%)[17]. Brza identifikacija hipertenzije povezane sa VEGFR TKI je važna za sprečavanje ozbiljnijih komplikacija kao što su intrakranijalno krvarenje i srčana insuficijencija. Praćenje krvnog pritiska kod kuće može pomoći u ranijem otkrivanju hipertenzije. Pacijentima se savetuje da kontrolišu krvni pritisak kod kuće i potrebno je da dobiju adekvatne smernice i edukaciju pre početka terapije kada da kontaktiraju svog lekara. Hipertenzija se generalno leči standardnim antihipertenzivnim agensima, koji se primenjuju u skladu godinama, vrednostima krvnog pritiska i prisutnim faktorima kardiovaskularnog rizika. Mogu se koristiti i inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima i blokatori receptora angiotenzina II. Prilagodavanje doze TKI (odlaganje, smanjenje ili prekid) može biti potrebno u slučajevima teške hipertenzije [4].

Pre početka terapije TKI, pacijentov krvni pritisak treba kontrolisati otprilike nedelju dana, a zatim pažljivo pratiti, nedeljnim merenjem u prvom ciklusu lečenja, a zatim svake dve do tri nedelje, ili češće ako je potrebno. Ne preporučuje se prekid lečenja za bilo koji stepen hipertenzije, ali kod pacijenata sa hipertenzijom stepena 3 koju je teško kontrolisati, može biti korisno privremeno zaustaviti TKI i vratiti krvni pritisak pod kontrolu. Pacijenti koji razviju hipertenziju i koji imaju porast dijastolnog krvnog pritiska >20 mmHg treba da počnu sa hipertenzivnom terapijom i trebalo bi da razmislite o modifikaciji doze ili dodavanju drugog antihipertenziva da biste postigli preporučeni krvni pritisak, u skladu sa smernicama za hipertenziju.

Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od pojave poremećaja srčane funkcije, preporučuje se ehokardiografija i procena EF, pre započinjanja terapije, kao i tokom same terapije. Kada se pojave simptomi, ili kada se EF smanji na manje od 50% ili za više od 10% u odnosu na početnu vrednost, prekinuti lečenje ili smanjiti dozu. Dobra komunikacija i saradnja sa kardiologom je veoma važna u vođenju ovih pacijenata. Neželjeni efekti ove klase lekova obično se povlače nakon prekida terapije ili redukcijom doze leka [18-21].

Dijareja, mučnina/povraćanje, smanjeni apetit i stomatitis/bol u ustima bile su neke od najčešće prijavljenih gastrointestinalnih neželjenih reakcija.

Najčešći gastrointestinalni (GI) neželjeni efekat primećen tokom terapije TKI je dijareja. Izlučivanje višaka hlorida u lumen creva ili oštećenje crevne kripe su mogući uzroci dijareje tokom terapije TKI. Dugotrajna dijareja može dovesti do gubitka elektrolita, elektrolitskog disbalansa, dehidracija, u ekstremnim slučajevima i bubrežne insuficijencije. Dijareja povezana sa TKI terapijom javlja se uglavnom u prva dve nedelje lečenja. Lečenje dijareje uključuje četiri strate-



## Bezbedonosni profil TKI inhibitora u drugoj liniji terapije mRCC

Dr Vesna Stojanović

Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš

gije: promenu ishrane, sprečavanje dehidracije, farmakološke metode i prilagodavanje doze. Pacijentima se može savetovati da izbegavaju hranu bogatu vlaknima i drugu hranu koja pogoršava dijareju, i umesto toga poštuju higijensko-dijetetski režim. Oralna rehidracija je neophodna, čak i za blage simptome, a IV rehidracija može biti potrebna u teškim slučajevima. Sredstva protiv dijareje, kao što je probiotik i loperamid, u standardnoj dozi: Inicijalno 4 mg nakon toga 2 mg svaka 4 h ili nakon svake neformirane stolice. Ukoliko dijareja bude gr 3 ili 4 obustaviti privremeno lek, primeniti intenzivnu rehidraciju i antibiotsku terapiju po potrebi do prestanka dijareje ili dok se ne vrati na gradus 1-2, mogu biti efikasna intervencija za ublažavanje i smanjenje dijareje. U slučajevima dijareje stepena 3 ili 4, mogu biti potrebne promene doze i/ili privremeni prekidi lečenja. Potrebno je primeniti hitno medicinsko lečenje, uključujući i suportivnu negu antiemetičima, antidijaroicima ili antacidima, antibioticima kako bi se sprečili dehidracija, disbalans elektrolita i gubitak telesne mase [17-18].

Kod pacijenata lečenih TKI axitinibom i kabozantinibom često su bile primećene abnormalnosti testova funkcije jetre (povećanja alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST] i bilirubina). Povišena (AST) ili (ALT) je čest neželjeni efekat kod mnogih TKI. Preporučuje se sprovođenje testova funkcije jetre (ALT, AST i bilirubin) pre uvođenja terapije TKI i pažljivo praćenje tokom terapije. Kod pacijenata sa pogoršanjem testova funkcije jetre za koje se smatra da je povezano sa terapijom TKI odnosno, ako nema jasnog drugog razloga, potrebno je pratiti savete za prilagodavanje doze [16-17,34].

Kod pacijenata sa mRCC lečenih sa TKI anoreksija može nastati usled više uzroka kao što su mučnina, povraćanje, stomatitis, dijareja, poremećaj ukusa. Farmakološke intervencije mogu biti efikasne, uključujući megestrol acetat. Jed-

nostavni saveti o ishrani, uključujući konzumiranje malih količina hrane nekoliko puta dnevno i unošenje hranljivih tečnosti, takođe mogu biti od pomoći. Anoreksija dovodi do slabosti, fatiga, depresije i dovodi do znatnog pogoršanja kvaliteta života pacijenata sa mRCC.

Zapaljenje i ulceracija sluzokože koja oblaže gastrointestinalni trakt (mukozitis) ili posebno usta (stomatitis) su bolni neželjeni događaji tokom terapije mRCC TKI. Bol može biti toliko intenzivan da kasnije dovodi do poteškoća u govoru ili jelu, što može dovesti do dehidracije i gubitka težine. Pacijentima se generalno savetuje da pređu na bezalkoholnu vodicu za ispiranje usta i da izbegavaju hranu koja je posebno slana, kisela ili začinjena. Tablete dekspanteno-la mogu se koristiti za zaštitu sluzokože, a lokalni steroidi mogu pomoći u smanjenju upale. U nekim slučajevima, inhibitori protonske pumpe mogu biti efikasni za lečenje stomatitisa i mukozitisa, a u teškim slučajevima mogu biti potrebni opijati za ublažavanje bolova [24].

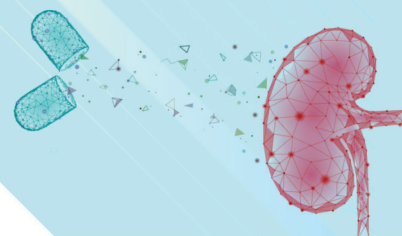
Često zanemaren, umor može biti važan neželjeni događaj koji značajno utiče na kvalitet života pacijenta. Umor može uključivati fizičku, emocionalnu i/ili kognitivnu iscrpljenost. Umor može biti teško tretirati, posebno kod pacijenata sa karcinomom, kod kojih njegova etiologija može nastati zbog same bolesti, tokom specifične onkološke terapije ili je posledica anemije, depresije ili elektrolitnog disbalansa. Prvi korak u terapiji umora je identifikovanje i rešavanje uzroka koji se mogu lečiti, kao što su anemija, disfunkcija štitne žlezde, depresija ili poremećaji spavanja. Veoma je bitna edukacija pacijenta i njegove porodice o strategijama suočavanja sa ovim problemom [25-26].

Treba pažljivo pratiti pacijente na pojavu znakova i simptoma disfunkcije tireoidne žlezde. Periodično treba obavljati laboratorijsko praćenje tireoidne funkcije i lečiti je prema standardnoj medicinskoj praksi [22-23, 33].

# Bezbedonosni profil TKI inhibitora u drugoj liniji terapije mRCC

Dr Vesna Stojanović

Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš



U kliničkim studijama VEGFR TKI-a prijavljen je širok spektar kožnih događaja, uključujući delimično osip, suhu kožu, eritem, pruritus, kožnu reakciju ruku i stopala (HFSR), akne i alopeciju, između ostalog. Među ovim dermatološkim događajima, čini se da su osip i HFSR najznačajniji. Simptomatsko olakšanje korišćenjem lokalnih terapija je najčešća strategija upravljanja dermatološkim događajima koji nastaju kao neželjeni događaji VEGFR TKI. Lokalne terapije mogu

uključivati pojačane hidratantne kreme za kožu, emolijense i losione koji sadrže ureu. Važno je razlikovati slučajeve blagog ili umerenog osipa od ozbiljnih slučajeva osipa preosetljivosti, od kojih su poslednji zahtevali prilagođavanje doze, prekide ili prekide terapije. Pacijenti se mogu savetovati o strategijama za sprečavanje HFSR-a, koje se fokusiraju na uklanjanje žuljeva, upotrebu jastuka i krema i masti za lokalnu upotrebu [27-34].

## VEGFR-ASSOCIATED DERMATOLOGICAL TOXICITIES

GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
<b>Minimal skin changes or dermatitis (e.g. erythema, oedema, or hyperkeratosis) without pain</b>	<b>Skin changes (e.g. peeling, blisters, bleeding, oedema, or hyperkeratosis) with pain, limiting instrumental activities of daily living</b>	<b>Skin changes (e.g. peeling, blisters, bleeding, oedema, or hyperkeratosis) with pain, limiting self-care activities of daily living</b>



Source: Adapted from the US NCI's Common Terminology' Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. Photos provided by Siegfried Segaeert and Eric Van Cutsem, and reprinted from B McLellan et al. (2015) *Ann Oncol* doi:IO. I093/annonc/mdv244. with permission from Oxford University Press

Slika 2. [34]. Preuzeto iz: <https://archive.cancerworld.net/e-grandround/managing-common-toxicities-with-new-tyrosine-kinase-inhibitors/>. Slika 2[34].



## Bezbedonosni profil TKI inhibitora u drugoj liniji terapije mRCC

Dr Vesna Stojanović

Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš

Kontrola proteinurije se preporučuje pre započinjanja i povremeno tokom terapije TKI. Za pacijente kod kojih se razvije teška proteinurija, treba smanjiti dozu ili privremeno prekinuti terapiju TKI.

Nisu sprovedena formalna ispitivanja o uticaju TKI na zarastanje rana. S obzirom na to da inhibitori faktora rasta vaskularnog endotela mogu negativno uticati na zarastanje rana, terapiju pazopanibom treba prekinuti najmanje najmanje 24 sata pre zakazane operacije. Odluka da se nastavi sa terapijom aksitinibom posle operacije treba da se zasniva na kliničkoj proceni adekvatnog zarastanja rane.

Ovde opisani neželjeni događaji predstavljaju samo neke od češćih koji su prijavljeni u kliničkim ispitivanjima VEGFR TKI. Rano prepoznavanje i aktivna terapija neželjenih efekata su ključni u smanjenju stepena toksičnosti. Ovo je važno jer se blagi ili umereni neželjeni događaji lakše leče, dok teški neželjeni događaji stepena 3 ili 4 često zahtevaju prilagođavanje doze, uključujući smanjenje doze ili odlaganje, što zauzvrat može smanjiti ukupnu efikasnost koju pacijent može da postigne terapijom TKI. Prilagođavanje doze se preporučuje na osnovu individualne bezbednosti i podnošljivosti. U slučaju sumnje na pojavu neželjenih reakcija na lek težeg stepena može se zahtevati privremi prekid terapije i/ili smanjenje doze leka, što se ne dešava često u kliničkoj praksi.

Terapija TKI je peroralna i komforna za pacijente, dovodi do boljeg kvaliteta života, a neželjeni efekti terapije su su dobro poznati i predvidljivi.

Ciljana terapija ima drugačiji mehanizam delovanja u odnosu na hemioterapiju i imunoterapiju, a time i različite neželjene efekte koje treba rano prepoznati i pravilno tretirati. Efikasno sprečavanje i lečenje neželjenim događajima je od ključnog značaja kako bi se osiguralo da pacijenti mogu da nastave sa lečenjem sve dok

je lek efikasan, uz minimalno smanjenje doze ili odlaganje terapije. To je moguće ukoliko su pacijenti i izabrani lekari adekvatno edukovani za njihovo rano otkrivanje i prepoznavanje. Na taj način se izbegava smanjivanje doze ovih efikasnih lekova ili njihovo obustavljanje, što rezultira boljim ishodima lečenja [35-40].

# Bezbedonosni profil TKI inhibitora u drugoj liniji terapije mRCC

Dr Vesna Stojanović

Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš



## LITERATURA:

- Berquist SW, Yim K, Ryan ST, Patel SH, Eldefrawy A, Cotta BH, Bradshaw AW, Meagher MF, Binda A, McKay RR, Autorino R, Staehler M, Derweesh IH. Systemic therapy in the management of localized and locally advanced renal cell carcinoma: Current state and future perspectives. *Int J Urol*. 2019 May; 26(5):532-542. doi:10.1111/iju.13943. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943578.
- T. Powles, L. Albiges, A. Bex, V. Grünwald, C. Porta, G. Procopio, M. Schmidinger, C. Suárez & G. de Velasco. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. Available: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04493-8/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04493-8/pdf).
- Motzer RJ, Jonasch E, Boyle S, Carlo MI, Manley B, Agarwal N, Alva A, Beckermann K, Choueiri TK, Costello BA, Derweesh IH, Desai A, George S, Gore JL, Haas N, Hancock SL, Kyriakopoulos C, Lam ET, Lau C, Lewis B, Madoff DC, McCreery B, Michaelson MD, Mortazavi A, Nandagopal L, Pierorazio PM, Plimack ER, Ponsky L, Ramalingam S, Shuch B, Smith ZL, Somer B, Sosman J, Dwyer MA, Motter AD. NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Sep; 18(9):1160-1170. doi: 10.6004/jnccn.2020.0043. PMID: 32886895.
- <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20200324/game-changers-managing-tyrosine-kinase-inhibitors-in-rcc>.
- Guadalupi V, Carteni G, Iacovelli R, et al. Second-line treatment in renal cell carcinoma: clinical experience and decision making. *Therapeutic Advances in Urology*. January 2021. Doi: 10.1177/17562872211022870
- Grace K. Dy et Alex A. Adjei. Understanding, Recognizing, and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 249-279.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004 Aug; 25(4):581-611. [PubMed]
- Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertszenstein M, Fahrig M, Vandenhoeck A, Harpal K, Eberhardt C, Declercq C, Pawling J, Moons L, Collen D, Risau W, Nagy A. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996 Apr 04; 380(6573):435-9. [PubMed]
- Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007 Jun 18; 96(12):1788-95. [PMC free article] [PubMed]
- NM, Pal SK, Atkins MB. Second-Line Treatment Landscape for Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *The Oncologist*. 2018 May; 23(5):540-555. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0534. PMID: 29487224; PMCID: PMC5947457.
- Escalante CP, Zalpour A. Vascular endothelial growth factor inhibitor-induced hypertension: basics for primary care providers. *Cardiol Res Pract*. 2011; 2011: 816897. [PMC free article] [PubMed]
- Horowitz JR, Rivard A, van der Zee R, Hariawala M, Sheriff DD, Esakof DD, Chaudhry GM, Symes JF, Isner JM. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produces nitric oxide-dependent hypotension. Evidence for a maintenance role in quiescent adult endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov; 17(11):2793-800. [PubMed]
- Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 15; 21(18):3542; author reply 3543. [PubMed]
- Lankhorst S, Danser AH, van den Meiracker AH. Endothelin-1 and antiangiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016 Feb 01; 310(3):R230-4. [PubMed]
- Fujita KI, Ishida H, Kubota Y, Sasaki Y. Toxicities of Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Pharmacotherapy: Management with Clinical Pharmacology. *Curr Drug Metab*. 2017; 18(3):186-198. [PubMed]
- Inlyta, SmpC, jul 2013, <https://www.alims.gov.rs/files/lekovi/smpc>
- Cabometyx, SmpC, Jun, 2019, <https://www.alims.gov.rs/files/lekovi/smpc>
- Secombe KR, Van Seville YZA, Mayo BJ, Collier JK, Gibson RJ, Bowen JM. Diarrhea Induced by Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors Compared With Chemotherapy: Potential Role of the Gut Microbiome. *Integr Cancer Ther*. 2020; 19: 1534735420928493. <https://doi.org/10.1177/1534735420928493>.
- Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S. Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors-associated cardiovascular toxicities. *Onco Targets Ther*. 2018 Sep 25; 11: 6227-6237. doi: 10.2147/OTT.S170138. PMID: 30288058; PMCID: PMC6163027.
- Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf*. 2013 May; 36(5):295-316. doi: 10.1007/s40264-013-0047-5. PMID: 23620167.
- Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol*. 2009; 48(7):964-70. doi: 10.1080/02841860903229124. PMID: 19734999.
- Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity II: Adoptive Cellular Therapies, Kinase Inhibitors, Monoclonal Antibodies, and Oncolytic Viruses. *J Med Toxicol*. 2021 Apr 5; 1-13. doi: 10.1007/s13181-021-00835-6. Epub ahead of print. PMID: 33821435; PMCID: PMC8021214.
- Jannin A, Penel N, Ladsous M, Vantghem MC, Do Cao C. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Sep; 141:23-35. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.015. Epub 2019 May 31. PMID: 31202955.
- Sikic D, Lüdecke G, Lieb V, Keck B. Nebenwirkungsmanagement von Tyrosinkinaseinhibitoren in der Urologie: Fatigue und Hypothyreose [Side effect management of tyrosine kinase inhibitors in urology: Fatigue and hypothyroidism]. *Urologe A*. 2016 May; 55(5):648-52. Ger-



## Bezbedonosni profil TKI inhibitora u drugoj liniji terapije mRCC

Dr Vesna Stojanović

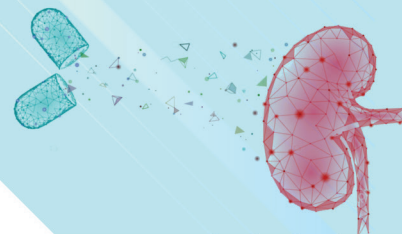
Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš

- man. doi: 10.1007/s00120-016-0088-3. PMID: 27119958.
25. Arena C, Troiano G, De Lillo A, Testa NF, Lo Muzio L. Stomatitis and VEGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors (VR-TKIs): A Review of Current Literature in 4369 Patients. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:5035217. Published 2018 May 24. doi:10.1155/2018/5035217
  26. Larkin JM, Pyle LM, Gore ME. Fatigue in renal cell carcinoma: the hidden burden of current targeted therapies. *Oncologist.* 2010; 15(11):1135-1146. doi:10.1634/theoncologist.2010-0078
  27. Tong H, Zhu Y, Liu Y. Incidence and risk of fatigue in cancer patients treated with MET inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(22):e15522. doi:10.1097/MD.00000000000015522
  28. Cury-Martins J, Eris APM, Abdalla CMZ, Silva GB, Moura VPT, Sanches JA. Management of dermatologic adverse events from cancer therapies: recommendations of an expert panel. *An Bras Dermatol.* 2020; 95:221-37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.01.001>.
  29. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71:217.
  30. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72:203-18.
  31. Grávalos, C., Sanmartín, O., Gúrpide, A. et al. Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 21, 556–571 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1953-x>
  32. Davis ME. Ocular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Oncol Nurs Forum.* 2016;43: 235–43. <https://doi.org/10.1188/16.ONF.235-243>
  33. Adam Ptuzanski, Aleksandra Piórek. Side effects of tyrosine kinase inhibitors — management guidelines. *Oncol Clin Pract* 2016; 12, 4: 113–118
  34. <https://archive.cancerworld.net/e-grandround/managing-common-toxicities-with-new-tyrosine-kinase-inhibitors/>
  35. Gutierrez C, McEvoy C, Munshi L, Stephens RS, Detsky ME, Nates JL, Pastores SM. Critical Care Management of Toxicities Associated With Targeted Agents and Immunotherapies for Cancer. *Crit Care Med.* 2020 Jan; 48(1):10-21. doi: 10.1097/CCM.0000000000004087. PMID: 31725440; PMCID: PMC7505092.
  36. Fisher R, Larkin J. Individualising treatment choices in a crowded treatment algorithm. *EJC Suppl* 2013; 11:160–168.
  37. Ghali F, Patel SH, Derweesh IH. Current Status of Immunotherapy for Localized and Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Oncol.* 2019 Apr 1; 2019:7309205. doi:10.1155/2019/7309205. PMID: 31057615; PMCID: PMC6463563.
  38. Salgia NJ, Dara Y, Bergerot P, Salgia M, Pal SK. The Changing Landscape of Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma: Current Treatment Options and Future Directions. *Curr Treat Options Oncol.* 2019 Apr 1; 20(5):41. doi: 10.1007/s11864-019-0638-1. PMID: 30937639.
  39. Chowdhury N, Drake CG. Kidney Cancer: An Overview of Current Therapeutic Approaches. *Urol Clin North Am.* 2020 Nov; 47(4):419-431. doi: 10.1016/j.ucl.2020.07.009. PMID: 33008493.
  40. Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. *Oncologist.* 2011; 16 Suppl 2(Suppl 2):32-44. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S2-32. PMID: 21346038; PMCID: PMC3868201.



# Lečenje metastatskog karcinoma bubrega – najnovije smernice

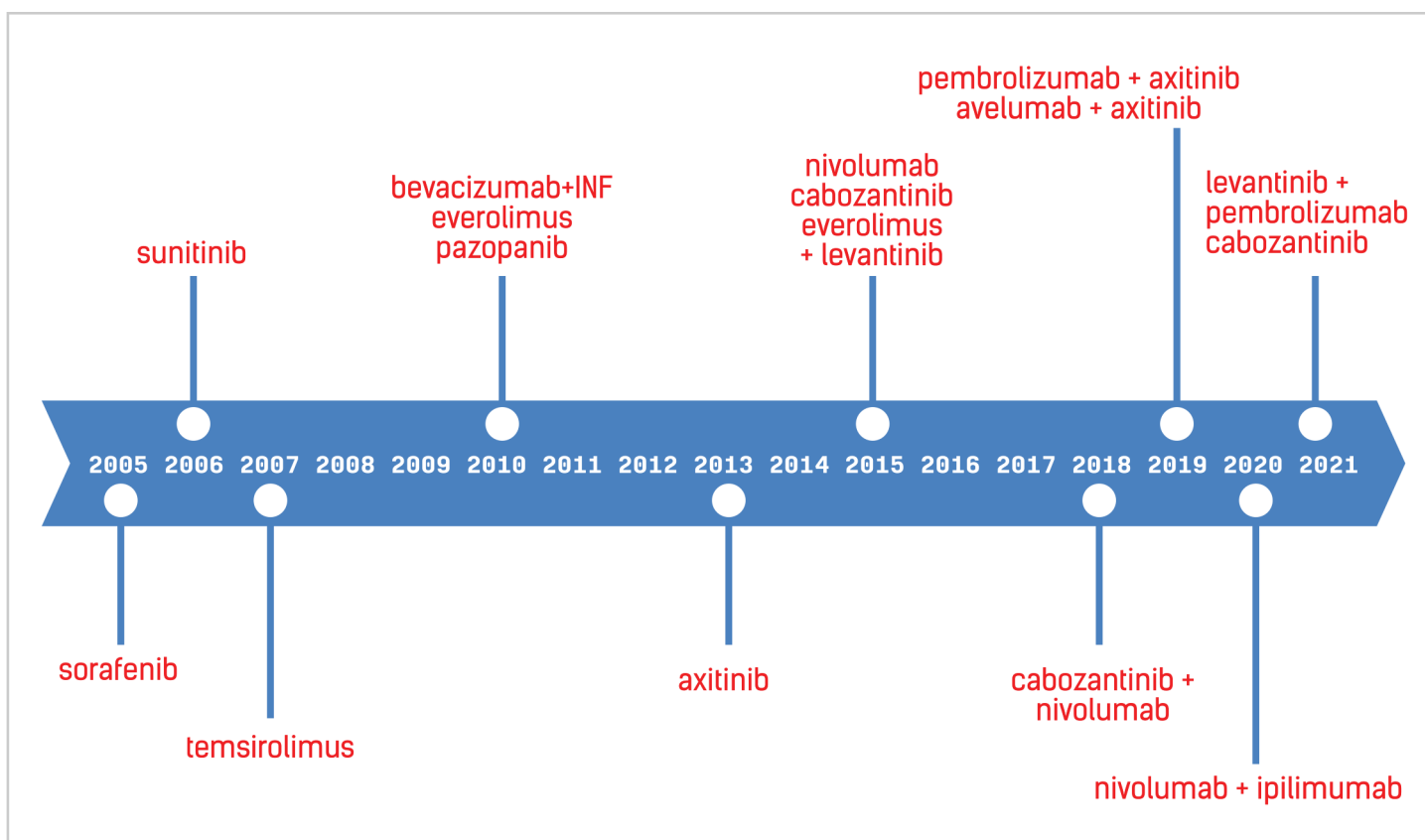
Prim.Spec. dr med. Suzana Matković  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije



Karcinom bubrežnih ćelija (RCC) predstavlja najčešći malignitet bubrega pri čemu je najzastupljeniji svetloćelijski histološki podtip-80% slučajeva (1). Prema podacima Instituta za javno zdravlje „Batut“ u 2018.godini u Srbiji (podaci za užu Srbiju, bez Vojvodine i Kosova) je registrovano 870 novoobolelih od RCC-a, odnosno 524 muškaraca i 346 žena što čini 2,4 % i 1,8% u strukturi obolevanja od malignih bolesti (2). Najveći broj obolelih oba pola bili su stariji od 60 godina. U istom periodu od RCC-a umrla su 262 muškarca i 110 osoba ženskog pola.

Podaci ukazuju da oko 25-30% novoobolelih ima inoperabilnu lokalno unapredovalu ili metastatsku bolest, kao i da oko 30% pacijenata razvije metastaze u toku evolucije bolesti (3). U tzv. pre target eri, standardna sistemska terapija je bila bazirana na primeni citokina i to u SAD

Interleukin-2, a u Evropi uglavnom Interferona alfa sa medijanom vremena do progresije bolesti (PFS) od 3-5 meseci i medijanom ukupnog preživljavanja (OS) od oko 17 meseci. Terapija citokinima bila je praćena značajnim neželjenim efektima. Tradicionalne onkološke terapije poput hemioterapije, radioterapije i hormono-terapije nisu imale suštinski uticaj na prognozu bolesnika. Praktično, do 2005.godine dugogodišnje preživljavanje zabeleženo je samo u oko 5% obolelih (4). Intezivna istraživanja i saznanja vezana za biološko ponašanje RCC-a posebno u vezi angiogeneze i antitumorskog imunološkog odgovora doveli su do brzog razvoja i uvođenja u sistemska terapija novih lekova iz grupe target i imunoterapije sa značajnim uticajem na produženje OS-a čime je prognoza obolelih od RCC-a dramatično promenjena.



Slika 1. Terapijske opcije u lečenju svetloćelijskog RCC – a



## Lečenje metastatskog karcinoma bubrega – najnovije smernice

Prim.Spec. dr med. Suzana Matković  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

U novijoj eri lečenja inoperabilnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog RCC (mRCC) svetloćelijske histologije prvi lekovi koji su stupili na scenu su iz grupe target ili ciljane terapije: VEGF-TKI (vaskular endothel growth factor – tirozin kinaza inhibitori) i mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitori. Prvi lek uveden u sistemsku terapiju svetloćelijskog RCC je bio sorafenib 2005. godine, potom 2006. godine sunitinib, 2007. godine temsirolimus, dok su 2010. godine uvedeni everolimus i pazopanib, a 2013. godine axitinib, da bi u narednim godinama terapijska scena bila obogaćena i drugim lekovima iz ove grupe, ali i lekovima iz grupe imunoterapije kao i kombinacijama target i imunoterapije (Slika 1).

Posebni prognostički algoritmi se primenjuju u kliničkim studijama i svakodnevnoj kliničkoj praksi kod mRCC. Primena prognostičkih modela ima značaja pri stratifikovanju mRCC u rizične grupe, predviđanju preživljavanja, u izboru terapijske strategije (primarna i sekundarna sistemska terapija) kao i preciznijem informisanju pacijenta o prognozi njihove bolesti. Jedan od najstarijih je prognostički algoritam Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Motzer skor (5) koji obuhvata sledeće pre-tretman kliničke i laboratorijske parametre na osnovu čijeg zbira se mRCC svrstava u tri rizične grupe (dobra, intermedijerna i loša prognostička grupa):

1. Vreme od dijagnoze RCC do mRCC (manje od 1 godine vs. više od 1 godine)
2. Hemoglobin < donja referentna vrednost (Muškarci (normalne vrednosti) : 13,5-17,5 g/dl; Žene (normalne vrednosti) : 12,0-15,5 g/dl)
3. Korigovan serumski kalcijum > 10 mg/dl (> 2,5 mmol/l)
4. LDH > 1,5 x gornja referentna vrednost
5. Performans status (Karnofsky) < 80 %

Drugi, široko korišćen i validiran prognostički model za mRCC je tzv. Hengov model, uveden od International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium-a (IDMC) 2009. godine. (6,7). Uključuje četiri od pet prognostičkih faktora MSKCC modela-Karnofsky performans status, vreme od dijagnoze RCC do početka lečenja metastatske bolesti, vrednosti hemoglobina i vrednost korigovnog serumskog kalcijuma. U ovaj model su uključena dva nova prognostička faktora: broj trombocita > od gornje referentne vrednosti i broj neutrofila > od gornje referentne vrednosti. I kod MSKCC/Motzer i Heng-ovog skora postoje tri prognostičke grupe. Ukoliko nema ni jednog rizičnog faktora bolest se svrstava u dobru prognostičku grupu, sa 1-2 rizična faktora u intermedijernu, a sa 3 i više u grupu loše prognoze.

Sunitinib je oralni tirozin kinazni inhibitor uključujući VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-a i PDGFR-b (8). S obzirom da je dugogodišnji zlatni standard u lečenju svetloćelijskog mRCC-a poslužio je kao komparator u ispitivanju efikasnosti i bezbednosti mnogih drugih lekova u kasnijim kliničkim studijama. Odobrenje sunitiniba od strane Američke agencije za hranu i lekove (FDA) usledilo je nakon rezultata dva klinička istraživanja faze II kod citokinrefrakternog mRCC u kojima je pokazana stopa objektivnog terapijskog odgovora (ORR) od oko 40% (9). Pivotalna studija faze III potvrdila je superiornost sunitiniba u direktnom poređenju sa interferonom alfa kod prethodno nelečenih pacijenata sa mRCC u kojoj je zabeleženo duplo duži PFS uz očuvan kvalitet života pacijenata, kao i značajno duži OS (10,11) a slični rezultati proistekli su iz mnogih kasnijih istraživanja iz realne kliničke prakse (Real World Data, RWD). Poslednjih godina, uvođenje imunoterapije u lečenje mRCC promenilo je paradigmu lečenja u prvoj terapijskoj liniji gde uglavnom kombinacija TKI i imunoterapije postaje standard i preferirajući režim lečenja, međutim sunitinib i dalje ostaje kao

## Lečenje metastatskog karcinoma bubrega – najnovije smernice

Prim.Spec. dr med. Suzana Matković  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije



terapijska opcija prve terapijske linije svetloćelijskog mRCC svih prognostičkih grupa.

Pazopanib, oralni mali molekul, inhibitor tirozin kinaze, je 2010. godine pozicioniran u prvu liniju lečenja svetloćelijskog mRCC. U COMPARZ studiji je pokazao da nije inferiorniji u pogledu PFS-a i OS-a u odnosu na sunitinib kod prethodno nelečenih pacijenata sa mRCC, uz nešto povoljniji profil toksičnosti (12). U PISCES studiji, gde su pacijenti lečeni naizmenično sunitinibom i pazopanibom, poređane su preference pacijenata u odnosu na sunitinib i pazopanib. 70% pacijenata izabralo je pazopanib, 22% sunitinib, dok 8% pacijenata nije imalo određeni izbor što se vezuje za nešto bolji kvalitet života i manje neželjenih efekata, pre svega umora (fatig) vezanog za pazopanib (13). Medjutim, treba dodati da se ciklusi u lečenju lekovima sunitinib i pazopanib ne poklapaju, jer je ciklus sunitiniba 6 nedelja (4 nedelje terapije+2 nedelje odmora) dok je ciklus pazopaniba 4-nedeljni. Upitnici o kvalitetu života su pacijentima dostavljani nakon 4 nedelje terapije, što u slučaju sunitiniba predstavlja sredinu ciklusa, odnosno pre započinjanja dvo-nedeljne pauze za odmor.

Aksitinib, treća generacija inhibitora tirozin kinaze i VEGFR, u studiji faze III, AXIS, pokazao je superiornost u odnosu na komparator sorafenib u drugoj liniji lečenja mRCC, ali ne i u prvoj terapijskoj liniji (14). Rezultati su uslovlili odobrenje mono terapije aksitinib u drugoj liniji lečenja mRCC od strane FDA i Evropske agencije za lekove (EMA). Kasnija istraživanja kombinacije inhibitora tirozin kinaze i imunoterapije odnosno kombinacija aksitinib + pembrolizumab (studija faze III KEYNOTE 426) (15) i aksitinib + avelumab (studija faze III JAVELIN RENAL 100) (16) pozicionirali su u terapijskim vodičima aksitinib u kombinaciji sa pembrolizumabom u preferirajući režim prve linije kod svetloćelijskog mRCC svih prognostičkih grupa sa najvišim nivoom naučnih dokaza. Kombinacija aksitiniba i aveluma-

ba u terapijskim vodičima nalazi svoje mesto kao jedna od opcionih terapijskih režima.

Kabozantinib je lek novije generacije iz grupe target terapije koji je u randomizovanoj kliničkoj studiji faze III METEOR (17) poređen sa everolimusom kod bolesnika sa svetloćelijskim mRCC-om u drugoj liniji lečenja pri čemu je pokazan značajan PFS benefit (7,4 vs. 3,8 meseci) kao i OS benefit (21,4 vs.16,5 meseci). Rezultati studije METEOR, kao i studije faze II, CABOSUN (18) koja je poredila kabozantinib i sunitinib u prvoj liniji lečenja mRCC srednje i loše prognostičke grupe doveli su do odobrenja ovog leka od FDA i EMA-e za terapiju mRCC srednje i lošije prognostičke grupe u prvoj liniji, ali i u drugoj terapijskoj liniji nakon progresije na TKI.

Lekovi iz grupe mTOR inhibitora našli su svoje mesto u aktuelnim terapijskim vodičima, temsirolimus kao moguća terapijska opcija sa nižim nivoom dokaza u prvoj liniji kod svetloćelijskog mRCC srednje i loše prognostičke grupe, odnosno temsirolimus i everolimus mogu dati benefit u drugoj liniji terapije kao moguće terapijske opcije.

Terapijska scena mRCC značajano se usložnjava uvođenjem imunoterapije, tzv. "check point" inhibitora (anti CTLA-4, anti PD-1 i anti PD-L1) i to najpre kao monoterapije (nivolumab i pembrolizumab), kombinacije dva imunološka leka (nivolumab + ipilimumab) kao i kombinacije target i imunoterapije (axitinib + pembrolizumab, kabozantinib + nivolumab, levantinib + pembrolizumab).

Rezultati kliničke studije faze III, CheckMate 025 (19) u kojoj je nivolumab poređen sa everolimusom kod pacijenata sa svetloćelijskim mRCC-a prethodno lečenih target terapijom pokazala je značajnu prednost nivolumaba kako u pogledu terapijskog odgovora koji je često bio dugotrajan, tako i u pogledu OS-a (25 vs. 19,6 meseci) pri čemu je prednost nivolumaba bila



## Lečenje metastatskog karcinoma bubrega – najnovije smernice

Prim.Spec. dr med. Suzana Matković  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

konzistentna nezavisno od prognostičke grupe, prethodnog broja terapijskih režima kao i ekspresije PD-L1. Stoga je nivolumab sa najvišim nivoom dokaza našao svoje mesto u aktuelnim terapijskim vodičima: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) i European Association of Urology (EAU) u drugoj terapijskoj liniji nakon progresije na target terapiju.

Iako je pembrolizumab kao monoterapija kod prethodno nelečenih pacijenata sa svetloćelijskim mRCC-om pokazao značajan ORR u svim prognostičkim grupama, impresivni rezultati studije KEYNOTE 426 (15) gde je u prvoj liniji primenjen u kombinaciji sa axitinibom vs. sunitinib usloveli su odobrenje ove kombinacije lekova od strane FDA i EMA, a kombinacija pembrolizumaba i aksitiniba je sada po NCCN, ESMO i EAU smernicama jedan od preferirajućih režima prve linije terapije svetloćelijskog mRCC.

Randomizovana klinička studija faze III, CheckMate 214 poredila je efikasnost kombinacije anti CTLA-4 i anti PD-1 antitela, ipilimumab i nivolumaba u odnosu na dotadašnji zlatni standard prve linije terapije mRCC-a, sunitinib (20). Većina uključenih pacijenata u ovo istraživanje imala je bolest srednje ili lošije prognostičke grupe, pri čemu je kombinacija ipilimumab + nivolumab pokazala prednost u odnosu na sunitinib posebno u pogledu OS-a, međutim stratifikovana analiza je pokazala prednost sunitiniba kako u pogledu ORR i PFS-a kod dobre prognozne grupe.

Na ESMO sastanku 2020. godine objavljeni su prvi rezultati kliničke studije faze III, CheckMate-9ER (21). Superiornost kombinacije nivolumab + kabozantinib u odnosu na sunitinib u pogledu RR, PFS i OS uz konzistentan benefit u svim subgrupama uključujući starost, pol, PD-L1 ekspresiju, metastaze u kostima, prognostičku grupu dovela je do odobrenja ove kombinacije lekova od strane FDA i EMA u prvoj liniji lečenja

svetloćelijskog mRCC svih prognostičkih grupa. Slična klinička studija i njeni rezultati pozicionirali su još jednu kombinaciju levantinib + pembrolizumab u prvu terapijsku liniju.

Najveći broj randomizovanih kliničkih studija fokusirani su na ispitivanja vezana za svetloćelijski histološki podtip RCC koji je i najzastupljeniji, te je stoga mnogo manje podataka vezano za ne-svetloćelijsku histologiju. U NCCN smernicama kao preferirajući režim prve linije navodi se, pre svega, uključivanje pacijenata u kliničke studije, potom sunitinib i pazopanib, a kao moguće terapijske opcije kombinacija levantinib + everolimus, nivolumab i pembrolizumab.

Danas se moderna terapija mRCC zasniva, pre svega, na višestrukom targetiranju pojedinih molekularnih nivoa u vrlo složenim intracelularnim putevima odgovornim za proliferaciju i rast tumorskih ćelija. Preporuke za izbor prve i narednih terapijskih linija slične su u aktuelnim terapijskim vodičima (NCCN, ESMO, EAU) kao što je prikazano na slici 2. i predstavljaju izazov kliničaru u odabiru terapije. Pri tome treba uzeti u obzir da pacijenti sa mRCC predstavljaju heterogenu populaciju, ne samo po histološkim, već i po kliničkim karakteristikama i prognostičkim parametrima. Smatra se da, oko 15% pacijenata sa mRCC ima indolentan tok bez značajnijih simptoma bolesti, zbog čega kod takvih pacijenata nije neophodno odmah početi sistemsko lečenje.

U odsustvu validiranih prediktivnih biomarkera koji bi nam pomogli da za pravog pacijenta izaberemo pravi lek u određenom trenutku bolesti, pri odabiru terapije pomažu nam parametri poput karakteristika bolesti (rizični faktori, lokalizacija i broj metastaza, ekstenzivnost i voluminoznost bolesti, histološki tip), karakteristike bolesnika (ECOG PS, životno doba, komorbiditeti, preferenca, adherenca) i same terapije (prethodna terapija i njen efekat). Potencijalni neželjeni efekti terapije za koju se odlučujemo

## Lečenje metastatskog karcinoma bubrega – najnovije smernice

Prim.Spec. dr med. Suzana Matković  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije



su veoma značajni uzevši u obzir da primena target i imunoterapija može biti praćena neželjenih efektima koji su potpuno drugačijeg profila u odnosu na neželjene efekte standardne hemioterapije. Dostupnost određenih lekova, danas je, jedan od značajnih faktora pri odluci o sistemske terapiji mRCC.

U Srbiji su, na žalost, dugi niz godina, dostupna samo dva leka (sunitinib i pazopanib) u prvoj terapijskoj liniji svetloćelijskog mRCC dobre i srednje prognoze preko RFZO-a čime veliki broj pacijenata ostaje uskraćen mogućnosti primene savremene terapije.

Prva linija terapije svetloćelijskog mRCC		
Rizična grupa	Preferirajući režim	Ostali preporučeni režimi
Dobra	Aksitinib + Pembrolizumab Aksitinib + Avelumab Kabozantinib + Nivolumab Levantinib + Pembrolizumab Pazopanib Sunitinib	Kabozantinib Ipilimumab + Nivolumab
Srednja/Loša	Aksitinib + Pembrolizumab Aksitinib + Avelumab Kabozantinib + Nivolumab Ipilimumab + Nivolumab Levantinib + Pembrolizumab Kabozantinib	
Naredna terapijska linija		
Preporučeni Režimi	Preferirajući Režim	Ostali
Ipilimumab + Nivolumab Levantinib + Pembrolizumab Sunitinib Pazopanib	Kabozantinib Levantinib + Everolimus Nivolumab	Aksitinib Aksitinib + Pembrolizumab Kabozantinib + Nivolumab

**Slika 2.** Izvor: na osnovu NCCN vodiča (22) Preporuke prve i naredne terapijske linije svetloćelijskog mRCC



## Lečenje metastatskog karcinoma bubrega – najnovije smernice

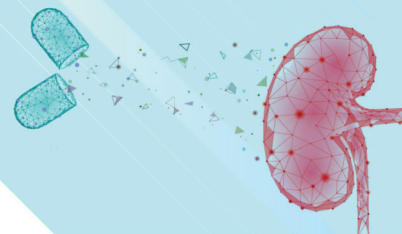
Prim.Spec. dr med. Suzana Matković  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

### Literatura:

1. 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* 2019;30:706-20.
2. <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumoriz2018.pdf>
3. Gkolfinopoulos S, Psyrris A, Bamias A. Clear-cell renal cell carcinoma - A comprehensive review of agents used in the contemporary management of advanced/metastatic disease. *Oncol Rev.* 2021 Feb 26;15(1):530. doi: 10.4081/oncol.2021.530. PMID: 33747368; PMCID: PMC7967495.
4. Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2002;13(9):1460-1468.
5. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530-40.
6. 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: 5794-5799. 20.
7. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 141-148.
8. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25(7):884-96. doi: 10.1200/JCO.2006.06.3602. PMID: 17327610.
9. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006 Jun 7;295(21):2516-24. doi: 10.1001/jama.295.21.2516. PMID: 16757724.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24. doi: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
11. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Hawkins RE, Crinò L, Kim TM, Carteni G, Eberhardt WE, Zhang K, Fly K, Matczak E, Lechuga MJ, Hariharan S, Bukowski R. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2015 Jun 30;113(1):12-9. doi: 10.1038/bjc.2015.196. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26086878; PMCID: PMC4647545.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):722-31. doi: 10.1056/NEJMoa1303989. PMID: 23964934.
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;32:1412-8.
14. 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;378:1931-9. Erratum in: *Lancet* 2012;380:1818.
15. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779529.
16. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH Jr, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779531; PMCID: PMC6716603.

## Lečenje metastatskog karcinoma bubrega – najnovije smernice

Prim.Spec. dr med. Suzana Matković  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije



17. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DYC, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):917-927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. Epub 2016 Jun 5. PMID: 27279544.
18. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. . Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115-25. Erratum in: *Eur J Cancer* 2018;103:287.
19. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. ; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
20. Escudier B, Tannir NM, McDermott D, et al. LBA5 - CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab 1 ipilimumab (N1I) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Annals of Oncology.* 2017;28(Supplement 5):621-622.
21. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: first results from the randomized phase 3 CheckMate 9ER trial. *Ann Oncol* 2020;31Supplement 4.
22. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)