

# Powikłania leczenia celowanego w raku nerki



Renata Zaucha  
Konferencja Uro-onko, 2012

# Standardowe leczenie systemowe

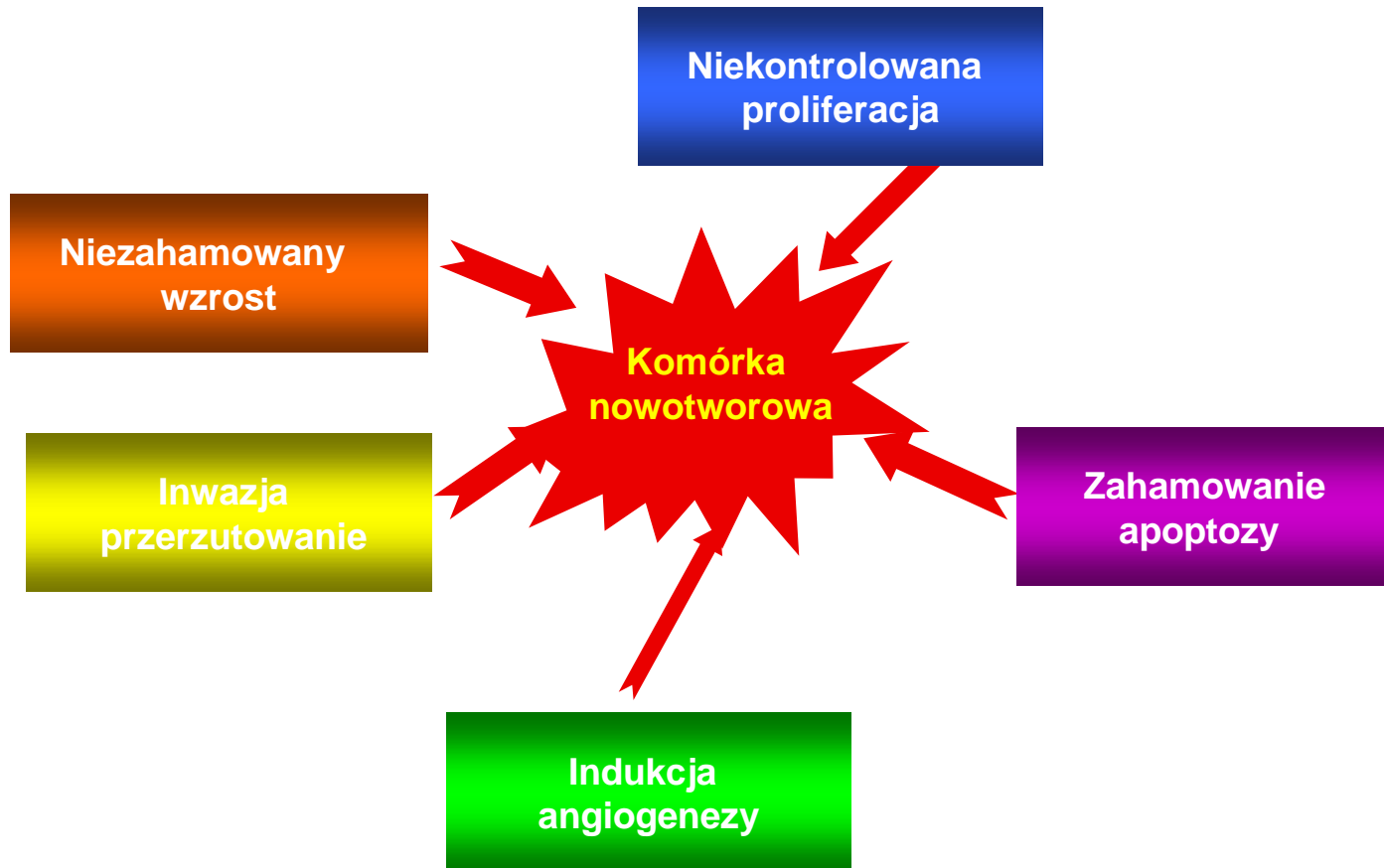
- Nie uwzględnia różnic w biologii nowotworów
- Działa na komórki żywe, dzielące się
- Wywołuje liczne objawy uboczne:
  - Nudności i wymioty
  - Neutropenię
  - Małopłytkowość
  - Anemię
  - Wyłysienie

© Original Artist  
Reproduction rights obtainable from  
[www.CartoonStock.com](http://www.CartoonStock.com)

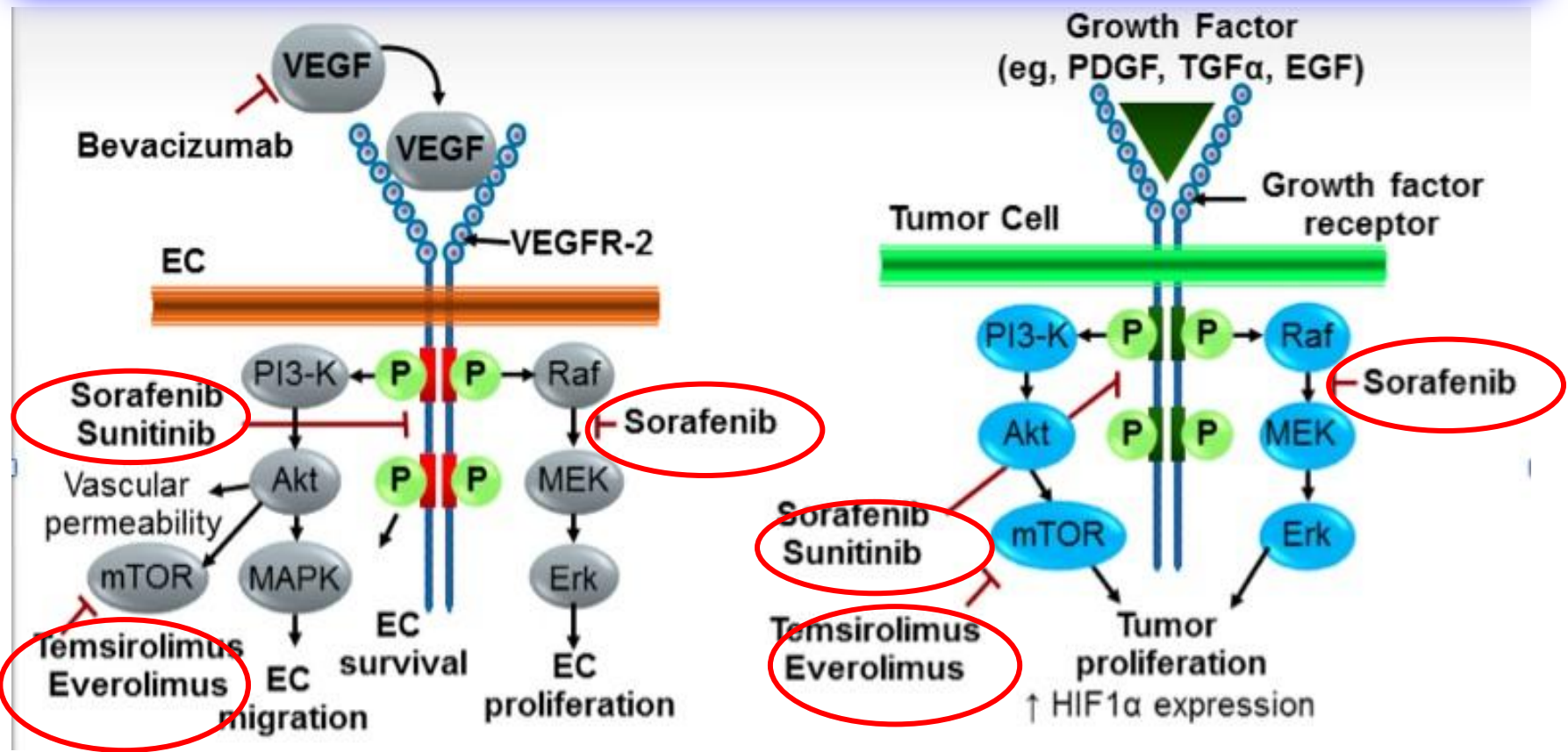


"It's from our 'One Size Fits None' line."

# Cele w leczeniu molekularnie ukierunkowanym



# Cele molekularne



## INHIBITORY mTOR , INHIBITORY VEGF, IMMUNOTERAPIA

2007: sorafenib, sunitinib, temsirolimus, bevacizumab

2008: everolimus

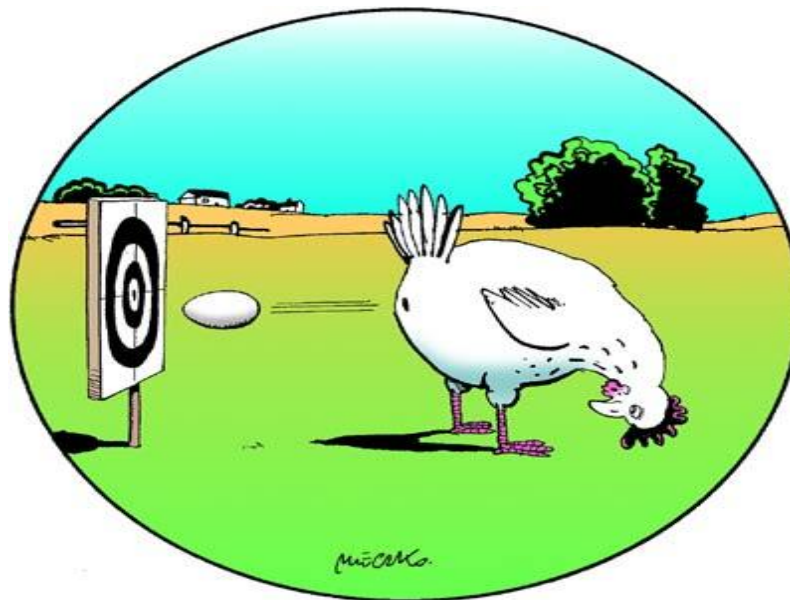
2010: pazopanib

2011: aksytinib

Escudier B Nejm, Motzer RJ Nejm 2007, Hudes G Nejm 2007, Escudier B Lancet 2007, Rini BI JCO 2008, Motzer RJ Lancet 2008, Sternberg CN JCO 2010, Rini BI JCO 2011

# Wyniki leczenia raka nerki

- Przed erą leków celowanych mediana PFS 3-5 miesięcy
- Obecnie mediana PFS 12-15 miesięcy





search ID: dcrn161

© Original Artist  
Reproduction rights obtainable from  
[www.CartoonStock.com](http://www.CartoonStock.com)

Dave Cappente...

# Zakres i siła oddziaływania różnych TKI



**Sorafenib**



**Sunitinib**



**Pazopanib**

$K_d$

- 1 nM
- 10 nM
- 100 nM
- 1  $\mu$ M
- 10  $\mu$ M

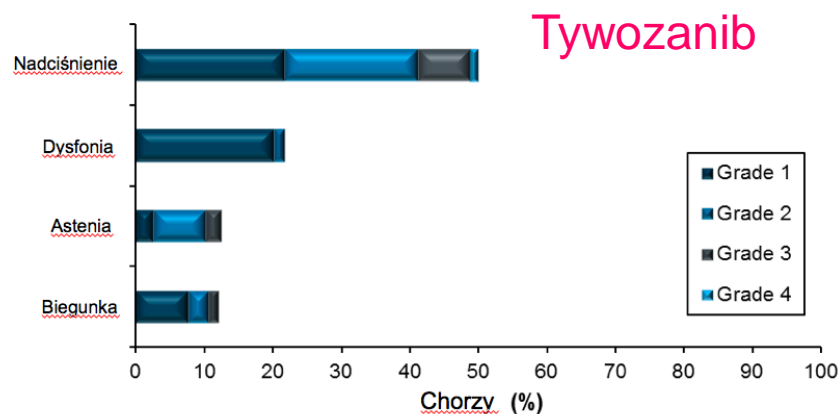
# Najczęstsze objawy uboczne

OBJAW	INHIBITOR VEGF MoAb	INHIBITOR VEGF TKI	INHIBITOR mTOR
Zmęczenie	+	+	+
Wysypka	-	-	+
Zespół ręka-stopa	-	+	-
Nadciśnienie	+	+	-
Biegunka	-	+	+
Zapalenie jamy ustnej	-	+	+
Mielosupresja	-	+	+
Zespół metaboliczny	-	-	+
Krwawienie	+	-	-
Białkomocz	+	-	-



# Ogólna charakterystyka objawów ubocznych leczenia celowanego

- Stopnie nasilenia
  - 40-70% G1, G2
  - 30-60% G3, G4 – występują u 10-20% chorych



- Konsekwencje
  - Redukcja dawki
  - Zastosowanie lub wydłużenie przerw
  - Zakończenie leczenia

# Zmęczenie

- Etiologia nieznana
- Występowanie częste
  - w stopniu 3 i/lub 4 – 5-20%,
  - ogółem - 50-60%
- Konieczne wykluczenie znanych przyczyn (niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, ból, depresja, inne)

# Objawy uboczne a jakość życia

- Jakość życia jest jedną z miar stosowanych w ocenie skuteczności leczenia
- Zapalenie błon śluzowych, zespół ręka-stop, zmęczenie, biegunka nawet w niewielkim stopniu nasilenia (G1, G2) mają olbrzymi negatywny wpływ na jakość życia
- Łagodzenie dolegliwości wynikających z choroby > objawów ubocznych terapii

# Objawy uboczne dermatologiczne

- Suchość skóry
- Wysypki
- Zespół ręka-stopa (HFS)

Agent	Molecular Target	Incidence of HFSR
Bevacizumab	VEGF-A (interacting with VEGFR-1, 2) [49]	Minimal
Imatinib	Bcr-abl, <i>C-Kit</i> , <i>PDGFR</i> $\alpha$ , $\beta$ tyrosine kinase [50]	rare
Sunitinib	VEGFR-1,-2; <i>PDGFR</i> , <i>C-Kit</i> , <b><i>Flt-3</i></b> , <b><i>RET</i></b> [51]	14 – 20% [52,53]
Sorafenib	VEGFR-2,-3, Raf, <i>PDGFR</i> , <i>C-Kit</i> , <b><i>Flt-3</i></b> , <b><i>RET</i></b>	33.8%

# Objawy uboczne dermatologiczne

**Table 1. Treatment-related cutaneous adverse events in patients treated with sorafenib (*n* = 109)**

Adverse event	Number of patients	Onset	Underlying malignancy	
			RCC	HCC
HFSR	52	3–56 days (median 18·4)	18	34
Alopecia	28	2nd to 16th week	15	13
Stomatitis	28	1st to 8th week	11	17
Erythematous eruption on the trunk	23	1st to 8th week	10	13
Seborrhoeic dermatitis-like facial erythema	4	1st to 9th week	2	2
Xerosis	3	3rd week, 4th week, 16th week	2	1
Subungual splinter haemorrhage	3	2nd week, 7th week, 12th week	2	1
Scrotal eczema	2	2nd week, 12th week	1	1
Epidermal cyst on the face	1	8th month	0	1

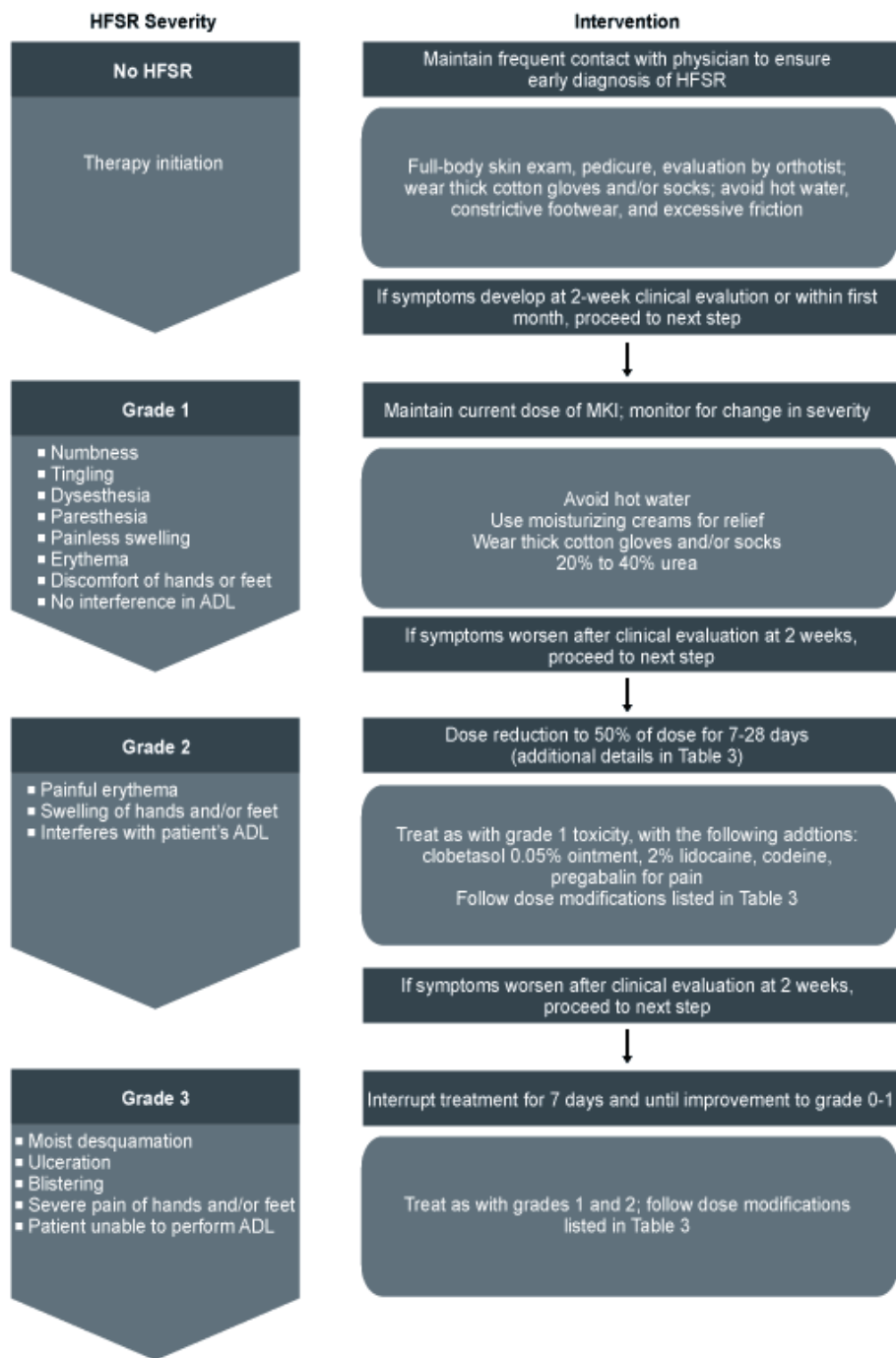
HCC, hepatocellular carcinoma; HFSR, hand-and-foot skin reaction; RCC, renal cell carcinoma.

# Objawy uboczne dermatologiczne

**Table 2. Treatment-related cutaneous adverse events in patients treated with sunitinib (*n* = 119)**

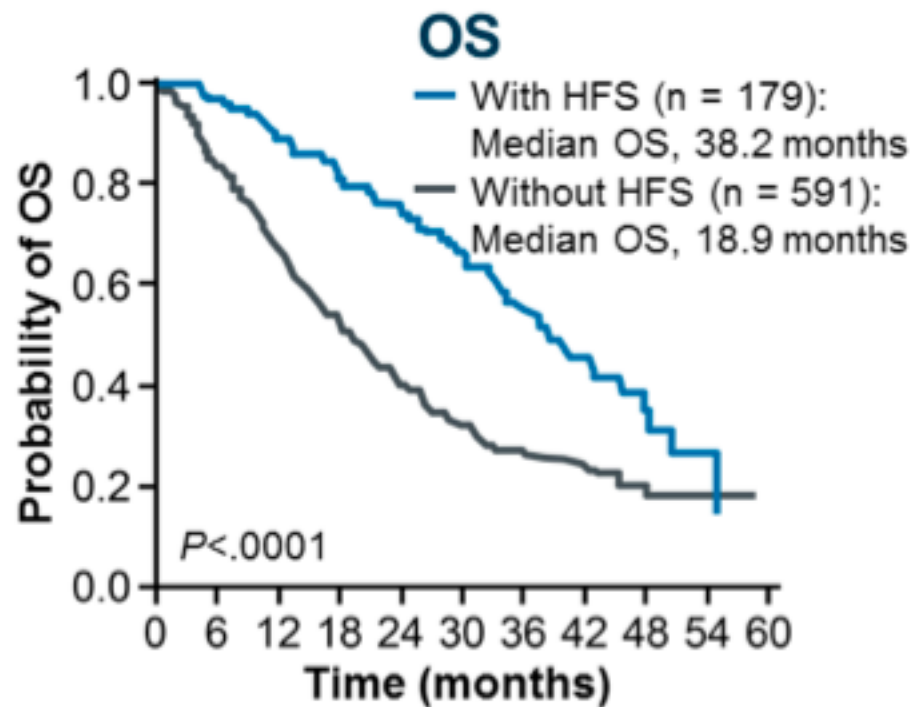
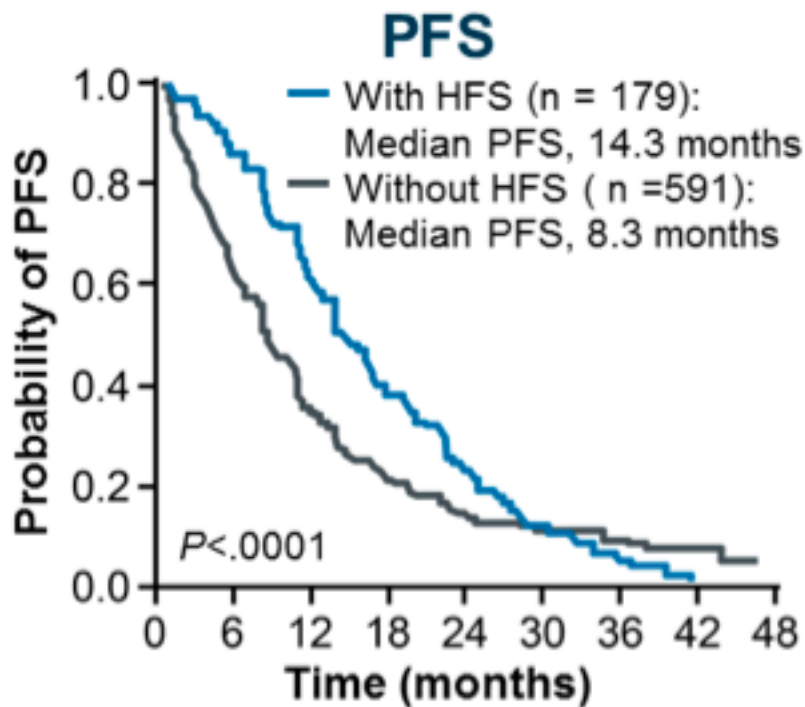
Adverse event	Number of patients	Onset	Underlying malignancy	
			RCC	GIST
HFSR	43	5–82 days (median 32.4)	26	17
Stomatitis	43	1st to 15th week	26	17
Facial swelling	29	1st to 18th week	22	7
Yellowish facial discoloration	20	1st to 18th week	13	7
Hair depigmentation	16	7th to 16th week	12	4
Subungual splinter haemorrhage	12	3rd to 12th week	9	3
Erythematous eruption on the trunk	15	1st to 8th week	11	4
Lower leg oedema	14	1st to 10th week	11	3
Facial erythema	11	1st week to 8th month	9	2
Alopecia	7	4th week to 7th month	4	3
Facial acneiform eruption	6	3rd to 12th week	5	1
Scalp dysaesthesia	1	6th week	1	0

GIST, gastrointestinal stromal tumour; HFSR, hand-and-foot skin reaction; RCC, renal cell carcinoma.



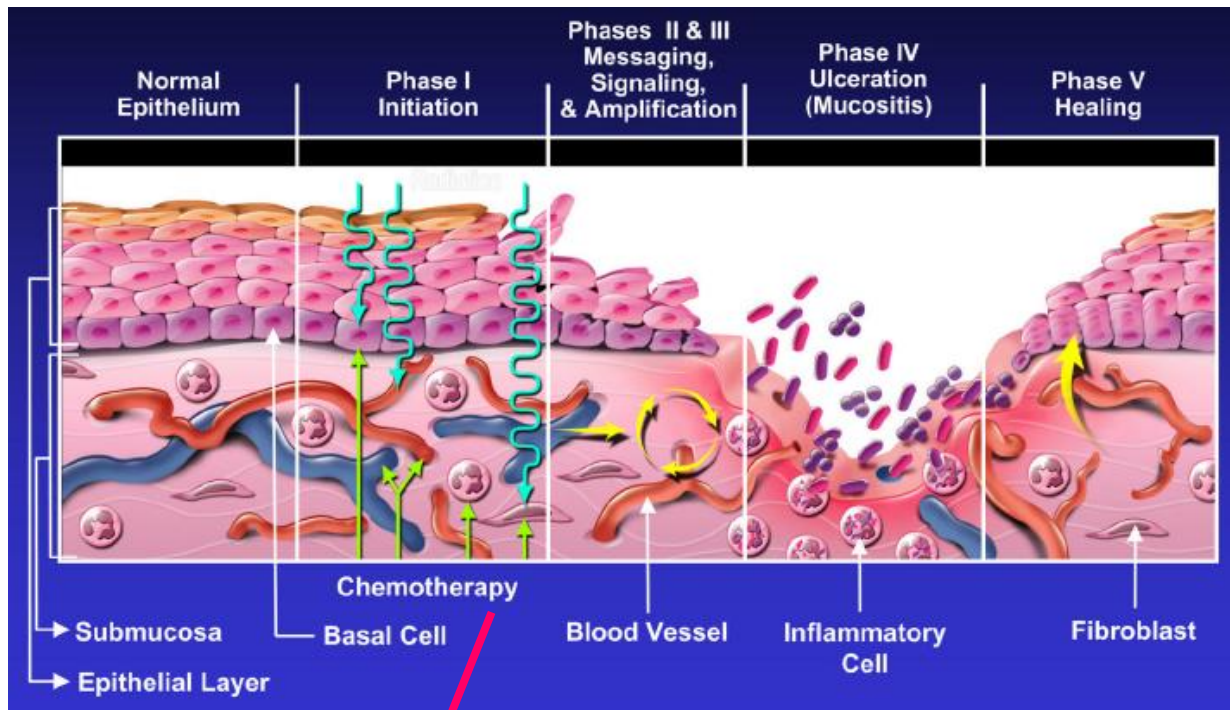
# Zespół ręka-stopa jako czynnik predykcyjny odpowiedzi

Na podstawie analizy 770 chorych z 5 badań klinicznych, 23% z HFS i 77% bez HFS





# Zapalenie błon śluzowych - patomechanizm



- Receptory Toll-like
- NF- $\kappa$ B
- PI3K/AKT
- G2/M checkpoint
- SAPK/JNK
- P38 MAPK
- Wnt / B-catenin
- Receptor glutaminianu
- Integryny
- VEGF
- IL
- Receptory kom. B

kliniczne objawy 7-10 dnia,  
gojenie 14-21 dnia

# Stopnie nasilenia zapalenia błon śluzowych według WHO



Stopień 1 - zaczerwienienie, ból, dyskomfort



Stopień 2 - zaczerwienienie, owrzodzenia, ból, dyskomfort, możliwe przyjmowanie pokarmów stałych



Stopień 3 - zaczerwienienie, owrzodzenia, ból, dyskomfort, możliwe przyjmowanie pokarmów płynnych



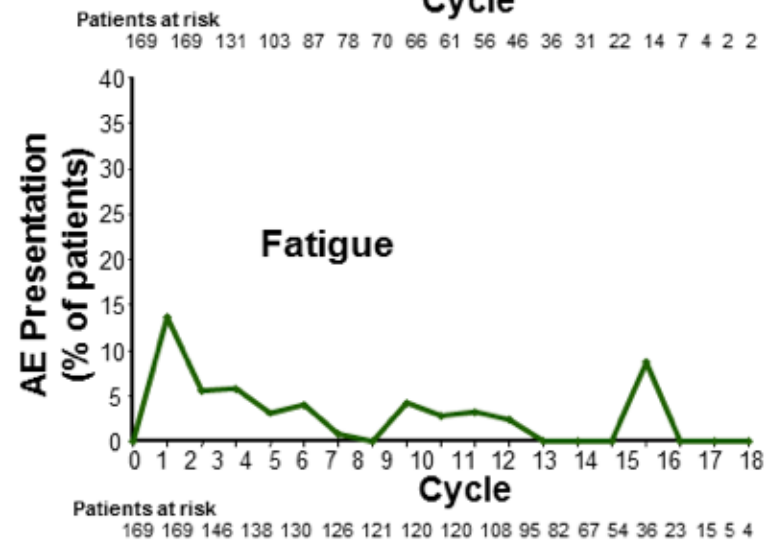
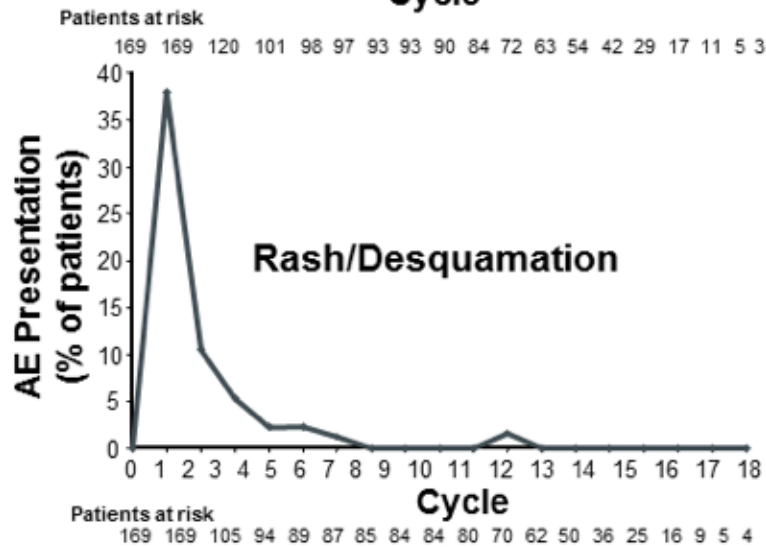
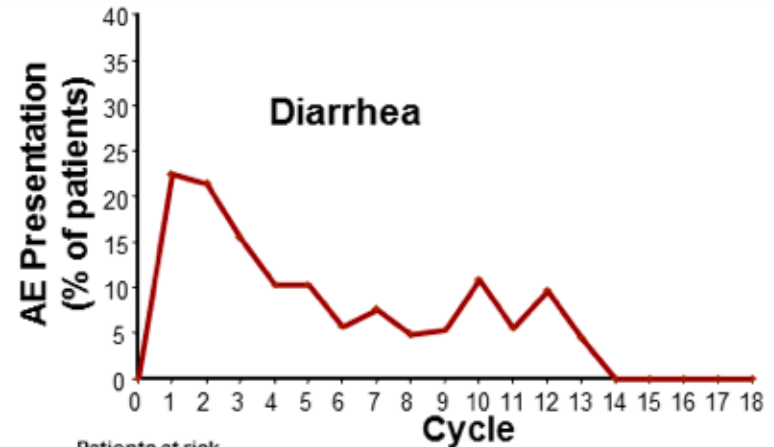
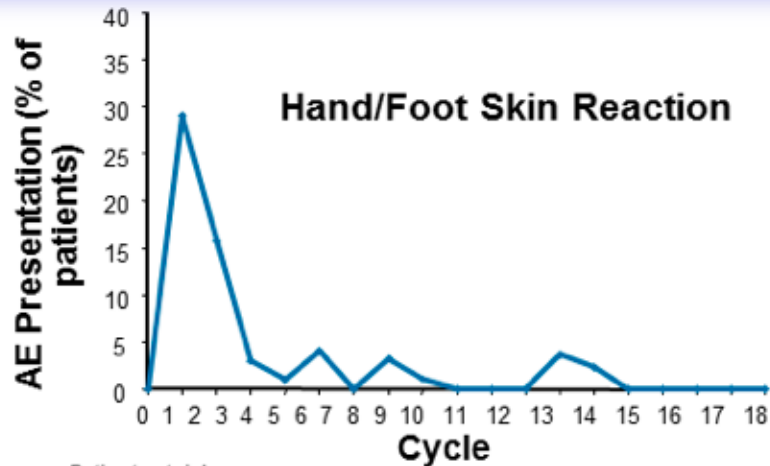
Stopień 4 - zaczerwienienie, owrzodzenia, ból, dyskomfort, niemożliwe doustne odżywianie

# Zapalenie błon śluzowych - zalecenia

- Najważniejsze – częste płukanie jamy ustnej
  - woda, sól fizjologiczna – TAK, woda utleniona - NIE
- Zmiana pasty do zębów na “dziecinną”
- Żel z aloesem
- Miejscowe środki przeciwbólowe
  - xylocainum, lidocainum – TAK, benzocainum, roztwory alkoholowe – NIE
  - roztwór BMX = benadryl + maalox + xylocainum

# Tachyfilaksja

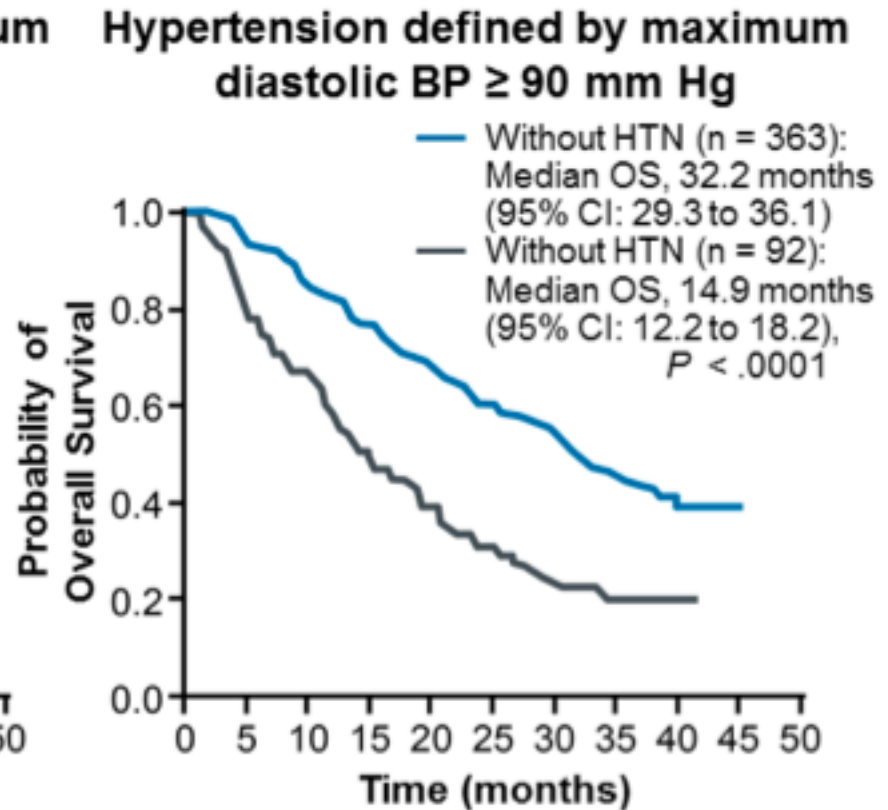
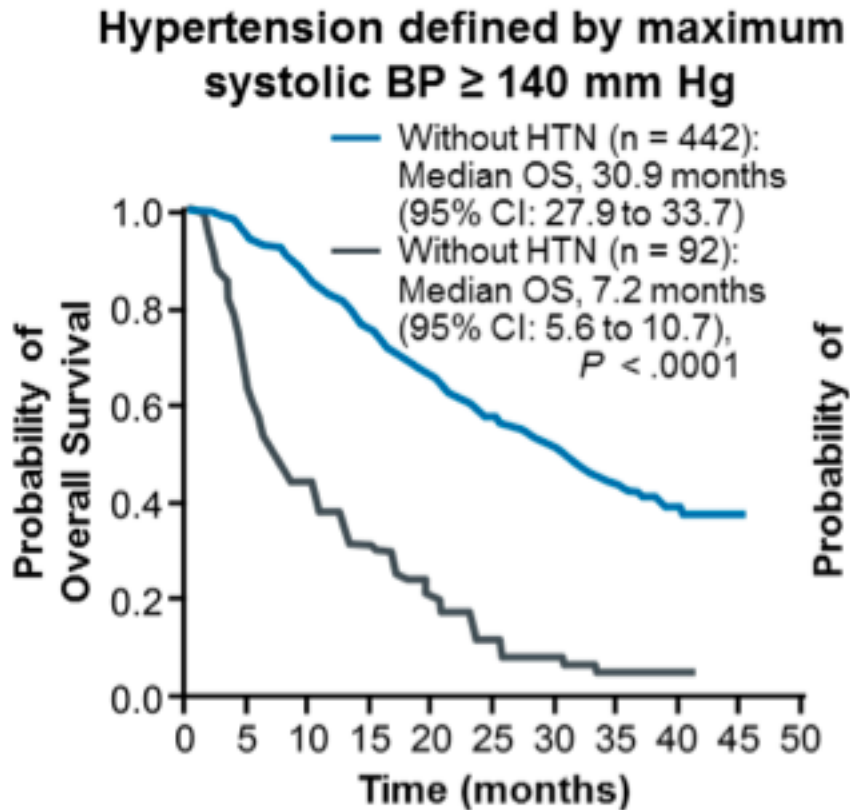
(badanie Targets z sorafenibem)



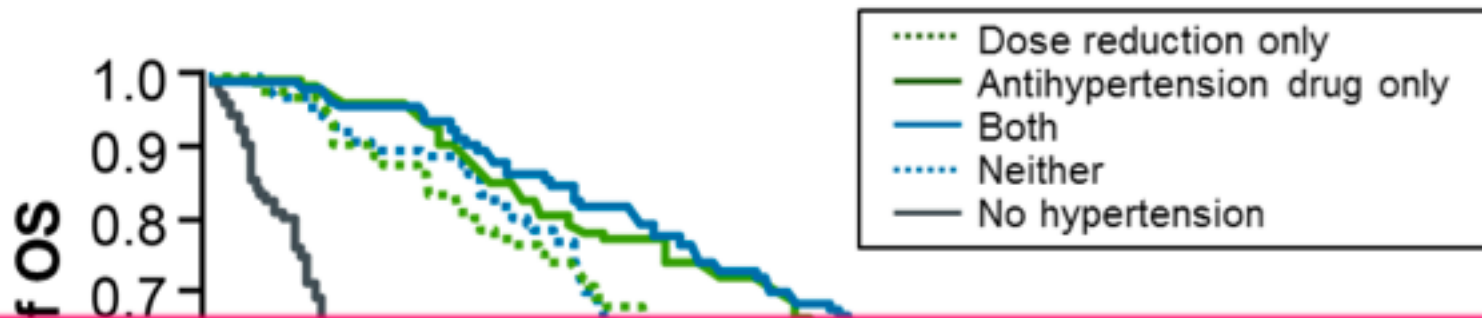
# Kardiotoksyczność

Objawy	Stopień 3 i 4 (%)			
	Bewa + IFN	Sunitynib	Sorafenib	Pazopanib
Nadciśnienie	3	12	4	4
Niewydolność serca	<1	2	-	-
ATE	1	-	-	-
VTE	2	-	-	-

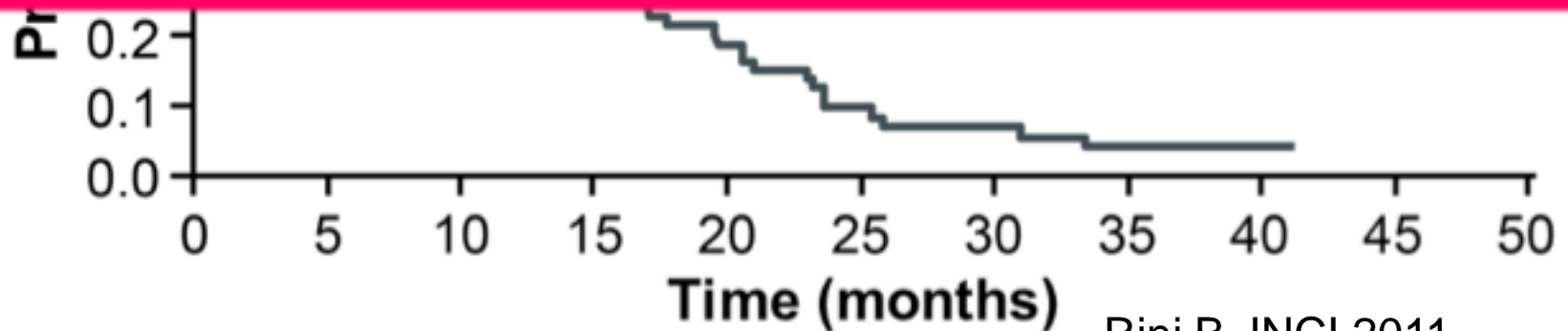
# Nadciśnienie jako korzystny czynnik predykcyjny



# Nadciśnienie



**Czy należy miareczkować lek do wystąpienia nadciśnienia  
????**



# Zaburzenia hormonalne



# Patomechanizm zaburzeń funkcji tarczycy

- Destrukcyjne zapalenie tarczycy
- Nieprawidłowe ukrwienie tarczycy
- Obniżona synteza hormonów tarczycowych
- Zahamowanie wychwyty jodu
- Zaburzenie RET (dowody u transgenicznym myszy)

# Niedoczynność tarczycy

**Table 3** | Incidence of hypothyroidism and alterations of thyroid function tests<sup>a</sup>

Reference	Tumor type	Study design	TKI used	Number of patients	Previous treatment	Number of patients with hypothyroidism (%)	Number of patients with altered TFTs (%)
Desai <i>et al.</i> (2006) <sup>29</sup>	GIST	Prospective	Sunitinib	42	Imatinib	15 (36)	26 (62) <sup>c</sup>
Rini <i>et al.</i> (2007) <sup>26</sup>	RCC	Retrospective/ Prospective	Sunitinib	66 (R:29; P:37)	Naive (30) Cytokines (30) Bevacizumab (6)	47 of 56 (84) <sup>b</sup>	56 (85)
Schoeffski <i>et al.</i> (2006) <sup>31</sup>	GIST, RCC	Retrospective/ Prospective	Sunitinib	33 (R:14; P:19)	Not reported	8 of 14 (57); R 7 of 19 (37); P	21 (64)
Wong <i>et al.</i> (2007) <sup>27</sup>	GIST, others	Retrospective	Sunitinib	40	Not reported	21 (53)	ND
Mannavola <i>et al.</i> (2007) <sup>32</sup>	GIST	Prospective	Sunitinib	24	None	17 (71) <sup>d</sup>	ND
Tamaskar <i>et al.</i> (2008) <sup>33</sup>	RCC	Retrospective	Sorafenib	39	Not reported	7 (18)	16 (43)

18-84%

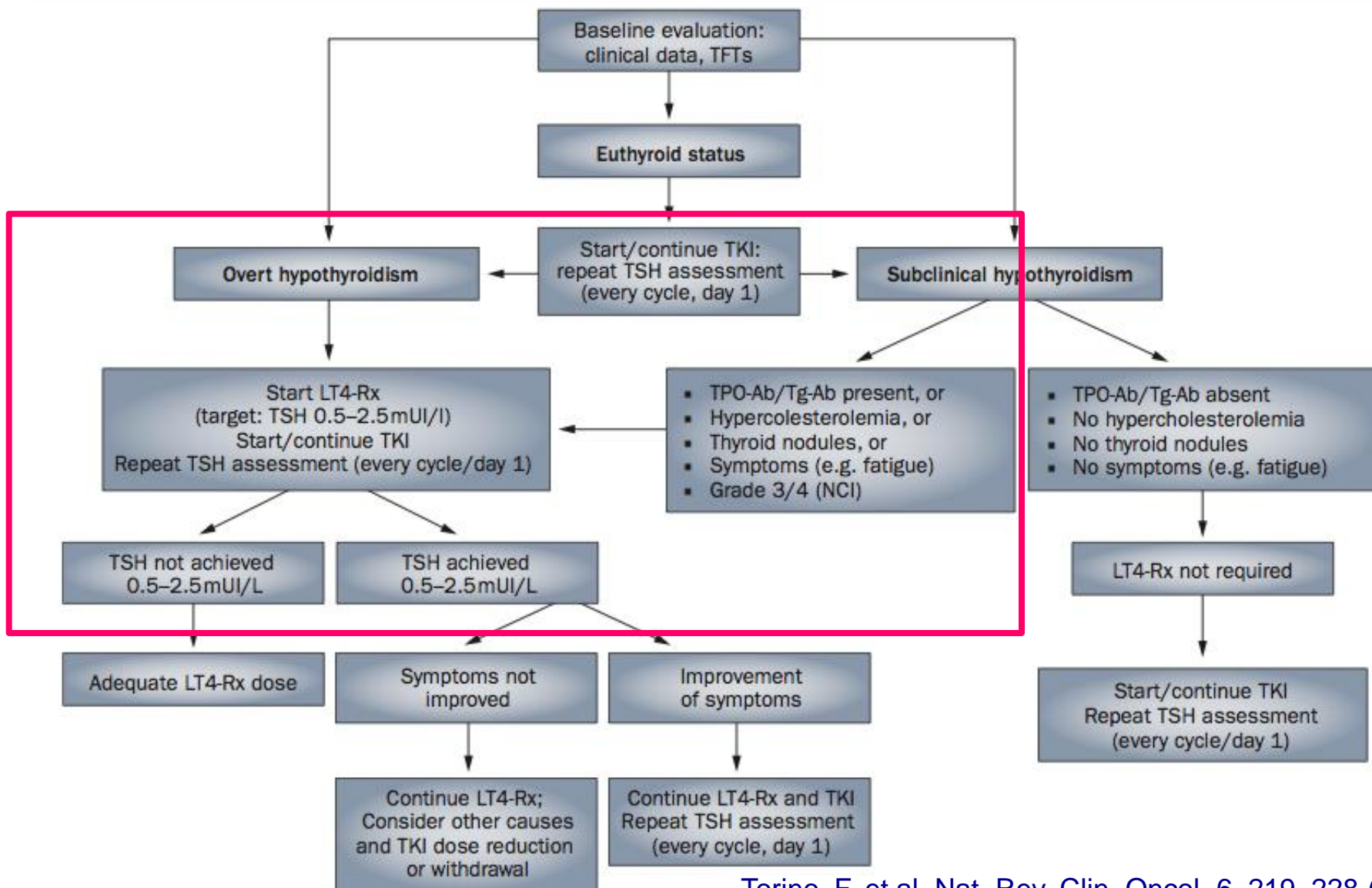
Torino, F. *et al.* *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 6, 219–228 (2009)

# Nadczynność tarczycy

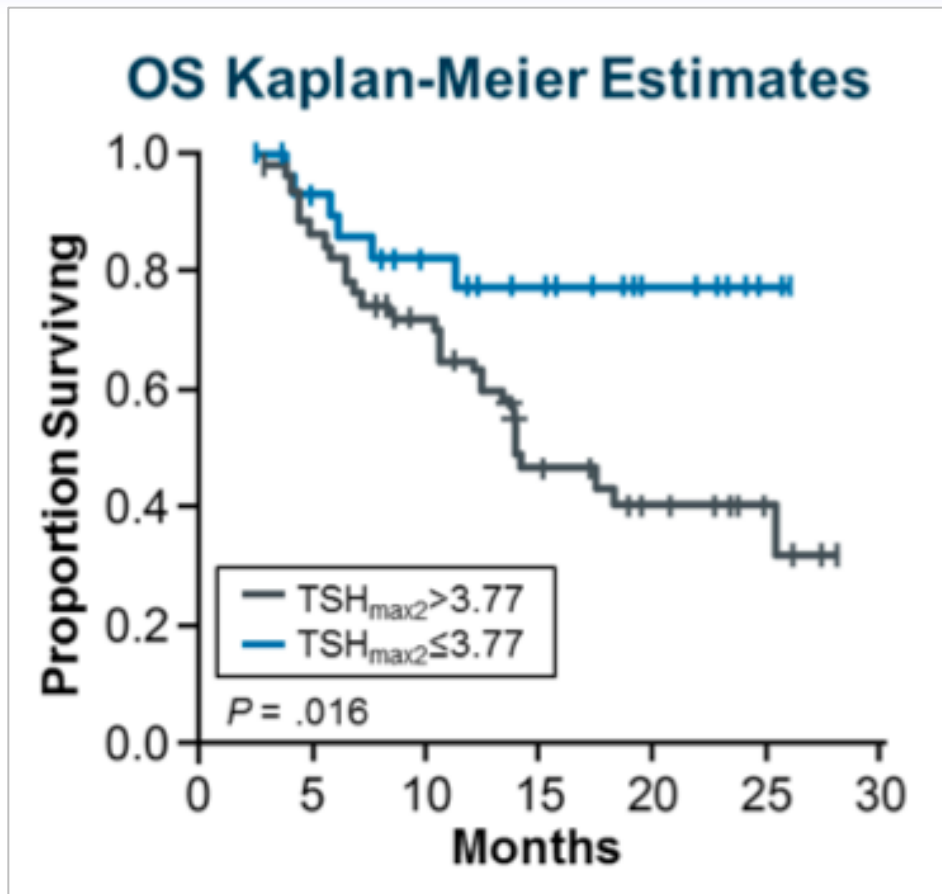
- Występowanie rzadsze niż niedoczynności
- Może wyprzedzać zapalenie tarczycy z tyreotoksykozą
- Zwykle początek w 15-30 tygodniu

Typ raka	TKI	Nadczynność	Nadczynność poprzedzająca niedoczynność
rcc	sunitynib	2/6	4/6
rcc	sunitynib	0/39	1/39
Rak prostaty	sorafenib	0/1	1/1

# Algorytm postępowania przy zaburzeniach funkcji tarczycy



# Niedoczynność tarczycy jako korzystny czynnik predykcyjny



Analiza grupy 87 chorych

Leczenie:

- sunitynib
- sorafenib

Wzrost TSH w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia był korzystnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do OS

# Niedoczynność tarczycy jako korzystny czynnik rokowniczy

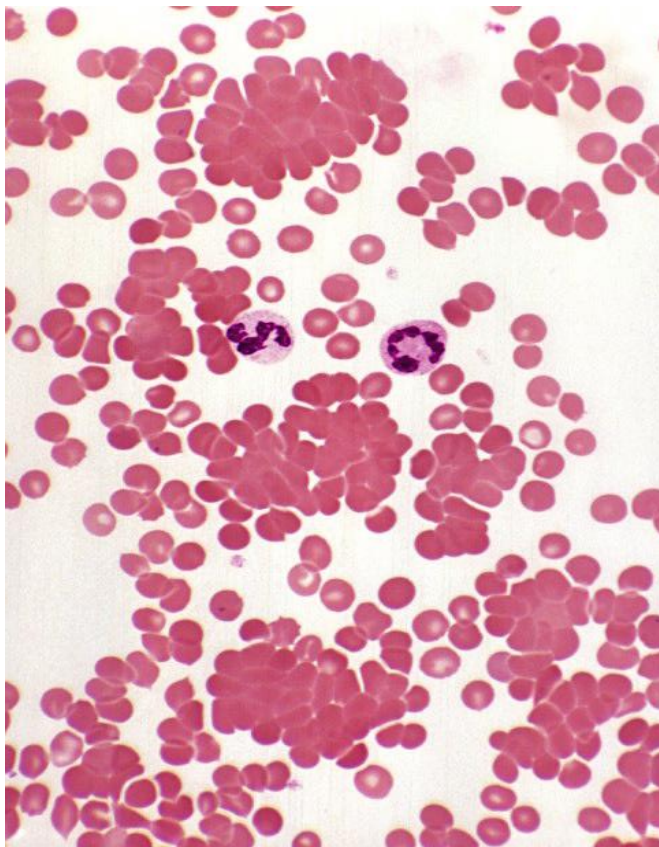
- American Thyroid Association zaleca obserwację przy TSH 5-10  $\mu\text{U/ml}$
- Hormony tarczycy mogą stymulować komórki nowotworowe poprzez  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$  integrynę
  - Niższe ryzyko raka piersi u kobiet z niedoczynnością tarczycy
  - W nawrotach glejaka oraz w nowotworach regionu głowy i szyi OS dłuższy u chorych niedoczynnością tarczycy

# Niewydolność wątroby

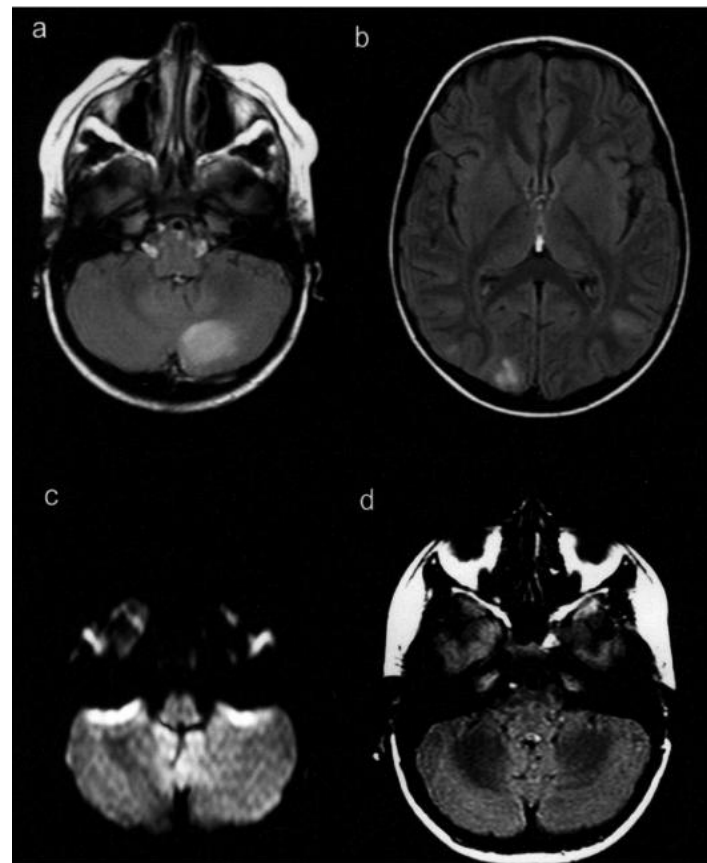
- Najczęściej – wzrost AST, ALT, FALK, bilirubiny podczas leczenia pazopanibem
  - Ryzyko powikłań w stopniu G3/4 nie przekracza 10%,
  - Objawy występują w pierwszych 3-4 miesiącach leczenia
- Leczenie sunitynibem
  - Ryzyko ciężkiej niewydolności wątroby (według danych FDA, z EAP) wynosi około 1 na 1000 leczonych

# Inne (rzadkie) powikłania

**MAHA**

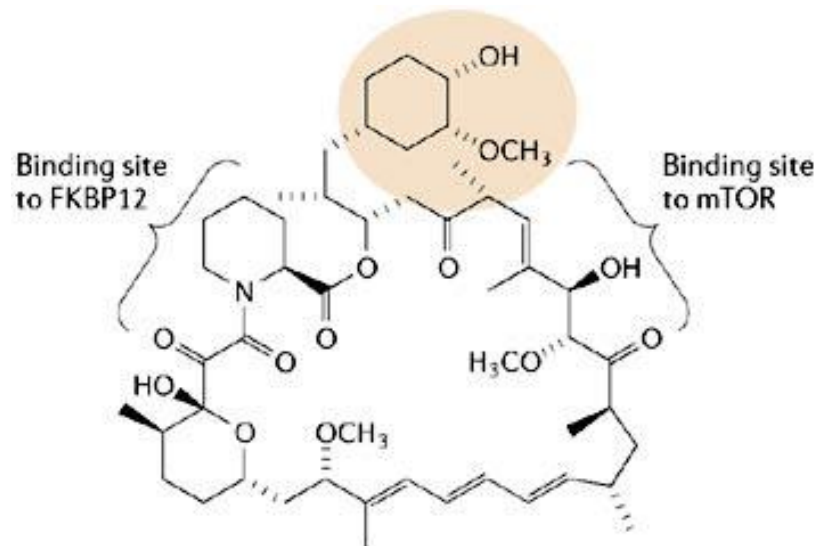


**RPLS**





# RAPALOGI



# Powikłania po rapalogach

	Ewerolimus % (n = 269)		Ewerolimus % (n = 274)	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3 / 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3 / 4
zap. j. ustnej	40	3 / 0	44	4/<1
wysypka	25	<1 / 0	29	1/0
zmęczenie	20	3 / 0	31	5/0
astenia	18	2 / 0	33	3/<1
biegunka	17	2 / 0	30	1/0
jadłowstręt	16	2 / 0	25	1/0
nudności	15	0	26	1/0
zap.bł.śluz.	14	1 / 0	19	1/0
zakażenia	10	2 / 1	37	7/3
zap. płuc	8	3 / <1	14	4/0
duszność	8	2 / 0	24	6/1

# Nieinfekcyjne zapalenie płuc

	st 1	st 2	st 3	st 4	wszystkie st
Kliniczne podejrzenie, n (%)	9 (3.3)	18 (6.6)	10 (3.6)	0	37 (13.5)
Postępowanie, n					
sterydy	0	10	6	0	16
zmniejszenie dawki	2	12	6	0	20
przerwanie terapii	0	3	7	0	10
odwracalność	3	11 <sup>a</sup>	6 <sup>b</sup>	0	20 <sup>c</sup>

N=416.

- Zapalenie płuc wpłynęło na czynności dnia codziennego u 10 pacjentów (3.6%); w większości przypadków nasilenie tego zdarzenia było łagodne.
- Większość przypadków była odwracalna po dostosowaniu dawki i/lub leczeniu kortykosterydami.

# Powikłania po rapalogach cd.

	Ewerolimus % (n = 269)		Ewerolimus % (n = 274)	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Morfologia				
niedokrwistość	91	9/<1	92	12/1
limfopenia	42	14/1	51	16/2
trombocytopenia	20	<1/0	23	1/0
Biochemia				
hypercholesterolemia	76	3/0	77	4/0
hypertriglyceridemia	71	<1/0	73	<1/0
hyperglukemia	50	12/<1	57	15/<1
podwyższona kreatynina	46	<1/0	50	1/0

# Wybór metody leczenia

## Inhibitory VEGF

- Dobry stan ogólny
- Konieczność uzyskania szybkiej odpowiedzi
  - Obecność objawów
  - Przedoperacyjna próba zmniejszenia masy guza
- Obciążenia internistyczne
  - Oporna cukrzyca
  - Ciężka postać dyslipidemii

## Inhibitory mTOR

- Grupa wysokiego ryzyka
- Przebyte leczenie inhibitorami VEGF
- Typ raka – nie jasnokomórkowy
- Obciążenia internistyczne
  - Oporne nadciśnienie tętnicze
  - Zastoinowa niewydolność serca

# PODSUMOWANIE

- Leczenie celowane w rcc wywołuje różne powikłania
- Niektóre z powikłań są czynnikami predykcyjnymi uzyskania odpowiedzi na leczenie
- Wiele z powikłań może znacznie pogarszać jakość życia chorych

