

# Ny behandling af metastatisk nyrecancer

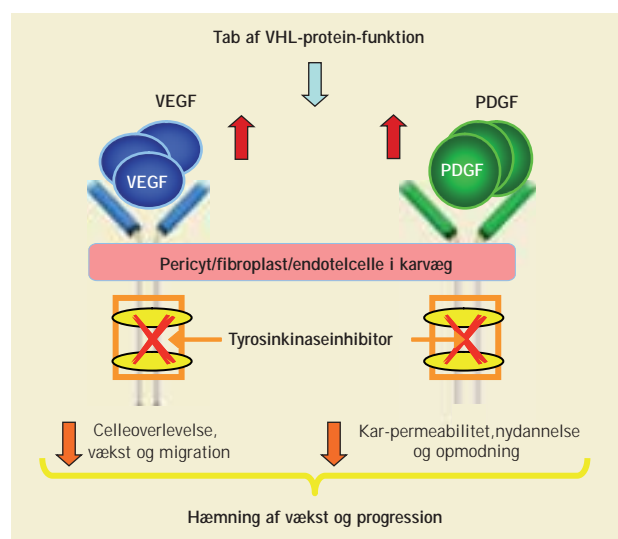
## Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Overlæge Lisa Sengeløv & overlæge Poul F. Geertsen

Omkring halvdelen af de patienter, der diagnosticeres med nyrecancer, har eller får metastatisk sygdom. Patienter med begrænset metastatisk sygdom vurderes med henblik på mulighed for radikal resektion. Når kirurgisk behandling er udelukket, har behandlingsmulighederne været begrænsede og har i det væsentligste været uændrede igennem de seneste 20 år.

Kemoterapi har ingen eller ringe virkning ved renalcellekarzinom. Patienter i god almentilstand er blevet tilbudt immunterapi med interleukin 2 og  $\alpha$ -interferon (INF), en behandling med potentielt alvorlige bivirkninger i form af influenzasymptomer, feber, diare, udslæt og udtalt træthed. Behandlingen medfører, at en mindre fraktion (10-20%) af patienterne opnår remission, som hos ca. en tredjedel er komplet og langvarig.

Clearcellekarzinomet, som er langt den hyppigste histologiske type, har i de fleste tilfælde mutationer i von Hippel Lindau (VHL)-genet på kromosom 3, hvilket medfører, at genproduktet ikke dannes eller fungerer. Dette medfører en uhensigtsmæssig stimulation af cellens systemer for proliferation og dannelse af nye blodkar (**Figur 1**). Stoffer, som blokerer denne type vækstaktivering (f.eks. via c-KIT, RAF eller vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)) er derfor potentielle behandlingsmuligheder ved clearcellekarzinomer.



**Figur 1.** Illustration af sammenhæng mellem funktion af von Hippel Lindau (VHL)-protein, aktivering af cellevækst og blokering med tyrosinkinaseinhibitor. VEGF = vaskulær endotelcellevækstfaktor; PDGF = trombocylderiveret vækstfaktor.

Der er udviklet flere inhibitorer af dette system; både anti-stoffer (bevacizumab) og tyrosinkinaseinhibitorer, der bindes til tyrosinasedelen af forskellige vækstfaktorreceptorer (sorafenib, sunitinib, temsirolimus og lapatinib). Præparaterne har forskellig bivirkningsprofil, men hyppigt ses diare, kvalme, udslæt, træthed og hypertension.

I forsøg hvor sunitinib og sorafenib har været brugt som andenlinjebehandling efter immunterapi har man dokumenteret en så stor effekt, at midlerne nu er godkendt som andenlinjebehandling i USA og EU. Der er rapporteret om respons eller stabilisering hos 70-80% af patienterne. Andelen af responderende patienter (> 30% reduktion i samlede tumordiameter) er på 10-40%. I en fase III-undersøgelse med 903 patienter, der var randomiseret til sorafenib eller placebo, påviste man en fordobling af tid til progression fra 2,8 måneder til 5,5 måneder [1].

Sunitinib er testet som førstelinjebehandling i et fase III-studie med 750 patienter (fortrinsvis med gode prognostiske karakteristika), der blev randomiseret 1:1 mellem sunitinib og INF. Undersøgelsens resultater viste en signifikant højere responsrate (31% vs. 5%) og forlængelse af tid til progression fra seks måneder til 11 måneder i sunitinib-gruppen end i INF-gruppen [2]. Temsirolimus har vist signifikant forbedret overlevelse fra 7,3 måneder til 10,9 måneder end INF i en tre-armet fase III-undersøgelse med i alt 626 patienter med dårlige prognostiske karakteristika.

Konklusionen på udviklingen i behandlingen af metastatisk renalcellekarzinom er at tyrosinkinaseinhibitorer er aktive både som første- og andenlinjebehandling, men der er fortsat uafklarede spørgsmål vedrørende den rigtige sekvens i forhold til immunterapi, håndtering af resistens og addering af behandlinger.

Tilbage står, at der nu er et behandlingstilbud til de fleste patienter med metastatisk renalcellekarzinom, hvorved patienter opnår længere sygdomsfri overlevelse, palliation og overlevelsesgevinst.

Korrespondance: Lisa Sengeløv, Onkologisk Afdeling 54B1, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: lise@heh.regionh.dk

Interessekonflikter: Poul F. Geertsen har udført konsulentarbejde for Pfizer.

### Litteratur

- Eisen T, Bukowski RM, Staehler M et al. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): impact of crossover on survival. *J Clin Oncol* 2006;24:4524.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006;24:LBA3.