

Temsirolimus bij niercelcarcinoom met ongunstige prognose

Gebaseerd op 2 studies die een effect aantonen van temsirolimus bij cytokinerefractair niercelcarcinoom verrichtten Hudes et al een 3-armige studie met temsirolimus, interferon of een combinatie van beide middelen bij patiënten met ongunstige prognose niercelcarcinoom zonder voorgaande behandeling. In deze studie werden patiënten geïncludeerd met een voortgeschreden niercelcarcinoom met ten minste 3 van de 6 volgende prognostisch ongunstige criteria: verhoogd LDH, verlaagd Hb, hoog serum calcium, interval vanaf diagnose minder dan 1 jaar, Karnofsky-score 60 of 70, dan wel metastasen in multiple organen. Patiënten met stabiele hersenmetastasen zonder steroïdbehandeling werden ook tot de studie toegelaten. Responsevaluatie gebeurde volgens RECIST-criteria. Patiënten ontvingen in opklimmende dosering 3 keer per week tot 18 ME interferon, 25 mg temsirolimus als kortdurende infusie na premedicatie met een antihistaminicum of een combinatie van beide: 3 keer per week 6 ME interferon in combinatie met 15 mg intraveneus temsirolimus. Het primaire eindpunt van de studie was overleving. Secundaire eindpunten waren progressievrij interval en tumorrespons.

Patiënten

Het percentage patiënten jonger dan 65 jaar bedroeg in de 3 armen 69 tot 73 procent, het percentage mannen 66 tot 71 procent, voorgaande nefrectomie 66 tot 67 procent en *clear cell*-histologie 78 tot 82 procent. Van de patiënten had 69 tot 76 procent *poor risk* (3 of meer ongunstige factoren), met name een Karnofsky-score < 70 bij 80 tot 84 procent van de patiënten.

Resultaten

De groep die met alleen temsirolimus werd behandeld had een betere overleving, met een *hazard ratio* van 0,73 (95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,58-0,92; $p = 0,008$). De combinatie had een vergelijkbare overleving (*hazard ratio*: 0,96; 95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,76-1,2). De mediane overleving bedroeg respectievelijk 10,9 versus 8,4 versus 3,7 maanden. De mediane progressievrije overleving was beter voor beide groepen met temsirolimus: 3,8 versus 3,7 versus 1,9 maanden. Echter: de objectieve responsen waren niet verschillend: 8,6 versus 8,1 versus 4,8 procent. De groep met *clinical benefit* (objectieve respons of stabiele ziekte gedurende 6 maanden) was het grootst bij temsirolimus alleen: 32,1 versus 28 procent voor de combinatie en 15 procent voor interferon. In de subsetanalyse was

er wel een verschil wat betreft de leeftijd, met een beter effect bij patiënten jonger dan 65 jaar, en een beter effect bij een lage Karnofsky-score (< 70) of bij patiënten met een niet-verhoogd LDH-gehalte. Een Karnofsky-score van < 70 houdt in dat de patiënt niet kan werken, maar wel dagelijkse activiteiten zelfstandig kan uitvoeren.

Bijwerkingen

Graad 3-4 zwakte overheerste bij interferon: 51 versus 64 procent met de combinatie en 62 procent voor interferon alleen, evenals anemie (respectievelijk 45, 42 en 61 procent). Anemie, neutropenie en trombopenie traden vooral op in de combinatie-arm (respectievelijk 61, 27 en 31 procent), maar hyperglykemie, hypercholesterolemie en hyperlipemie vooral in de temsirolimus-arm (respectievelijk 26, 24 en 27 procent). Dosisreductie en -uitstel kwamen het meest voor bij interferon (respectievelijk 23, 39 en 48 procent), met een gemiddelde dosisintensiteit van temsirolimus van 92 procent, van de combinatie 72 à 73 procent en van interferon alleen 56 procent. Staken wegens bijwerkingen trad op bij respectievelijk 7 versus 20 versus 14 procent. De mediane tijd tot falen van behandeling was 3,8 versus 2,5 versus 1,9 maanden, waarbij de behandeling wegens tumorprogressie werd gestaakt bij 74 versus 58 versus 48 procent en wegens bijwerkingen of achteruitgang bij respectievelijk 14, 28 en 30 procent (temsirolimus versus de combinatie versus interferon alleen).

Bespreking

Deze studie laat zien dat in de groep patiënten met ongunstige prognose behandeling met temsirolimus een meetbaar effect heeft op de gemiddelde overleving en ook op de progressievrije periode, hoewel het verschil hier slechts 1,9 maanden bedraagt ten opzichte van behandeling met interferon alleen. Veelvoorkomend (meer dan 10 procent) waren zwakte, anemie en hyperglykemie, naast misselijkheid, diarree, dyspnoe, oedeem en huidrash. Het effect bij oudere patiën-

Referentie niercelcarcinoom met ongunstige prognose

1. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.

ten, patiënten met een Karnofsky-score > 70 of een normale LDH-waarde was minder uitgesproken.

Overwegingen

Temsirolimus heeft meerwaarde bij patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom met slechte prognose. In het licht van de vele bijwerkingen tegenover het ongemak van intraveneuze behandeling is een goede patiëntselectie aangewezen. Er zijn geen gegevens

betreffende het gebruik van temsirolimus na andere doelgerichte behandeling, evenmin over gebruik van deze therapie-opties na temsirolimus.

Conclusie

Temsirolimus heeft meerwaarde bij de behandeling van patiënten met voortgeschreden niercelcarcinoom met een slechte prognose, die nog in een redelijke conditie verkeren (Karnofsky-score > 60).

Hudes, <i>NEJM</i> 2007 [1]	temsirolimus		temsirolimus + interferon		interferon		PASKWIL
Respons (%)	8,6		8,1		4,8		-
Clinical benefit > 24 wk (%)	32,1		28,1		15,5		+
Time to treatment failure (mnd)	3,8		2,5		1,9		+
PFS (mediaan)							
- volgens auteurs (mnd)	3,8		3,7		1,9		+
- volgens onafhankelijk panel (mnd)	5,5		4,7		3,1		+
Overleving (mnd)	10,9		8,4		7,3		+
Bijwerkingen	temsirolimus		temsirolimus + interferon		interferon		
	alle (%)	graad 3-4 (%)	alle (%)	graad 3-4 (%)	alle (%)	graad 3-4 (%)	
Zwakte	51	11	62	28	64	26	
Misselijkheid	37	2	40	3	41	4	
Braken	19	2	30	2	28	2	
Diarree	27	1	27	5	20	2	
Obstipatie	20	0	19	0	18	1	
Oedeem	27	2	16	0	8	0	
Mucositis	20	1	21	5	4	0	
Dyspnoe	28	9	26	10	24	6	
Koorts	24	1	60	3	50	4	
Hoofdpijn	15	1	22	0	15	0	
Infectie	27	5	34	11	14	4	
Anemie	45	20	61	38	42	22	
Neutropenie	7	3	27	15	12	7	
Trombopenie	6	1	31	9	17	5	
Hyperglykemie	26	11	17	6	11	2	
Hypercholesterolemie	24	1	26	2	4	0	
Hyperlipemie	27	3	38	8	14	1	
Impact	temsirolimus i.v. eens per week		temsirolimus i.v. eens per week + interferon s.c. 3 x per week		interferon s.c. 3 x per week		
Kwaliteit van leven	niet vermeld		niet vermeld		niet vermeld		
Level of evidence	1 fase-III-studie						