

Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rak nerkowokomórkowy — ewolucja systemowego leczenia

Renal cell carcinoma — evolution of systemic therapy

Wprowadzenie

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) stanowi 80–85% wszystkich nowotworów złośliwych nerki i każdego roku na świecie rozpoznaje się go u około 200 000 chorych [1]. Rokowanie ściśle wiąże się z zaawansowaniem choroby w chwili rozpoznania — wskaźniki 5-letniego przeżycia w stadium wczesnym (choroba ograniczona do nerki) oraz w stadium miejscowego zaawansowania i uogólnienia wynoszą odpowiednio 80–90%, 50–60% i 5–10% [2]. Nawrót nowotworu występuje u około 50% chorych poddawanych pierwotnej nefrektomii, a cechy uogólnienia w chwili rozpoznania stwierdza się u około 20–30% chorych.

Należy pamiętać, że RCC stanowi złożoną grupę nowotworów o różnej patofizjologii — poznano 4 histologiczne podtypy (rak jasnokomórkowy, rak brodawkowaty, rak chromofobny i rak z kanalików zbiorczych), które różni pochodzenie komórkowe i charakterystyka biologiczna (kliniczny przebieg naturalny i podatność na leczenie) [3].

U chorych na RCC obowiązuje system klasyfikacji zaawansowania oparty na ocenie guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych i odległych narządów (TNM), który został opracowany przez *American Joint Committee on Cancer* oraz *International Union Against Cancer*. Pod względem rokowniczym powinno się go

dodatkowo uzupełnić informacjami na temat wielu prognostycznie istotnych cech anatomicznych, histologicznych i klinicznych (tab. 1) [4]. Znaczenie poszczególnych czynników jest różne w odniesieniu do choroby w stadium wczesnego zaawansowania i uogólnienia.

Tabela 1. Czynniki o negatywnym znaczeniu prognostycznym w RCC [4]

Table 1. Negative prognostic factors in RCC [4]

Cechy anatomiczne

Duża średnica guza pierwotnego
Miejscowe naciekanie nowotworowe
Zajęcie nadnercza
Zajęcie naczyń żylnych
Przerzuty do węzłów chłonnych
Przerzuty do odległych narządów

Cechy histologiczne

Wysoki stopień histologicznej złośliwości
Podtyp histologiczny
Cechy utkania typu mięsakowatego
Cechy martwicy
Zajęcie kanalików zbiorczych

Cechy kliniczne

Niski stopień ogólnej sprawności
Obecność miejscowych objawów
Cechy wyniszczenia
Nieprawidłowości w obrazie morfologii krwi i biochemiczne (niskie stężenie hemoglobiny, niska liczba płytek krwi, wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej, wysokie stężenie wapnia w surowicy)

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Rentgena 5, 02-781
tel.: (022) 546 21 69
faks: (022) 644 76 25
e-mail: maciekk@coi.waw.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007, tom 3, suplement A, A11–A18
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Tabela 2. Prognostyczny wskaźnik według MSKCC w zaawansowanym RCC [5]

Table 2. Prognostic factor according to MSKCC in advanced RCC [5]

Czynniki o negatywnym znaczeniu prognostycznym

Stopień sprawności < 80 według Karnofsky'go

Aktywność dehydrogenazy mleczanowej > 1,5-krotnej wartości prawidłowej

Stężenie hemoglobiny < wartości prawidłowej

Stężenie wapnia > 10 mg/dL

Niewykonanie nefrektomii

Kategoria	Liczba czynników	Odsetek chorych	Mediana przeżycia	Przeżycie 3-letnie
I	0	25%	20 miesięcy	31%
II	1–2	50%	10 miesięcy	7%
III	≥ 3	25%	4 miesiące	0

W przypadku chorych z rozpoznaniem zaawansowanego RCC nadal wykorzystuje się wskaźnik prognostyczny (*prognostic index*), który opracowali Motzer i wsp. [5] na podstawie analizy przeżycia 670 chorych leczonych w ramach klinicznych badań w *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC). Wskaźnik MSKCC wyróżnia kategorie rokowania korzystnego, pośredniego i niekorzystnego (tab. 2). Ostatnio dyskutuje się nad wartością omawianego wskaźnika w aspekcie kwalifikacji chorych do leczenia ukierunkowanego molekularnie, ponieważ opracowano go na podstawie wyłącznie klinicznych informacji uzyskanych u chorych leczonych przed wprowadzeniem nowoczesnych metod postępowania (tzn. w okresie stosowania nieskutecznej chemioterapii lub hormonoterapii) oraz nie uwzględniał różnic w rokowaniu zależnych od podtypu histologicznego, umiejscowienia przerzutów (np. mózg, płuca lub regionalne węzły chłonne) i liczby zajętych narządów. Uważa się, że wobec dostępności nowych leków o odmiennych mechanizmach działania przeciwnowotworowego niezbędne jest uzupełnienie dotychczasowych systemów prognostycznych o czynniki molekularne.

Możliwości systemowego leczenia zaawansowanego RCC były do niedawna wybitnie ograniczone z powodu niemal całkowitej oporności na klasyczne leki cytotoksyczne oraz hormonalne, a także niewielką wartość metod leczenia opartych na stosowaniu cytokin. Postęp w zrozumieniu molekularnej patogenezy RCC i identyfikacja szlaków przekazu sygnałów o istotnym znaczeniu w procesach angiogenezy i komórkowej proliferacji tego nowotworu doprowadziły do odkrycia nowych leków o mechanizmach wykorzystujących molekularne cele. Przedmiotem obecnego omówienia jest przedstawienie tradycyjnie stosowanych metod systemowego leczenia RCC oraz nowych metod, które wiążą

się z molekularnymi uwarunkowaniami tego nowotworu. Ewolucja wiedzy dotyczy w największym stopniu jasnokomórkowego raka i przedstawione informacje należy odnosić do tego histologicznego podtypu RCC.

Leki o klasycznym działaniu cytotoksycznym

Rak nerkowokomórkowy należy do kategorii nowotworów chemioopornych, o czym świadczy bardzo niski odsetek obiektywnych odpowiedzi na poszczególne leki podawane pojedynczo (4–6%). Stosowanie połączeń kilku leków cytotoksycznych nie wpływa na zwiększenie wskaźników odpowiedzi, a oddziaływanie chemioterapii na czas przeżycia chorych jest marginalny (wskaźniki 5-letniego przeżycia w zakresie 5–10%) [6]. Chemiooporność RCC zależy od wysokiej ekspresji białka oporności wielolekowej w komórkach kanalików bliższych, które stanowią miejsce powstawania raków jasnokomórkowego i brodawkowego. Z tego powodu nieznacznie wyższa wrażliwość na niektóre leki i ich kombinacje (np. pochodne platyny i taksoidy) dotyczy RCC z komórek kanalików zbiorczych [7].

Leki immunomodulujące (cytokiny)

Immunogeny charakter RCC stanowił teoretyczne uzasadnienie dla terapeutycznego wykorzystania cytokin, takich jak interleukina 2 (IL-2, *interleukine 2*) oraz interferony α -2a i α -2b (IFN α -2a/ α -2b, *interferone α -2a/ α -2b*), które powodują modulację układu odporności. Ogólnie próby stosowania obu wymienionych cytokin nie przyniosły zasadniczej poprawy rokowania chorych na zaawansowanego RCC.

Metaanaliza wyników przeprowadzonych dotychczas badań z losowym doбором chorych, które porównywały leczenie interferonem α -2b i konwencjonalną chemioterapię lub hormonoterapię, nie wykazała znaczącego wpływu tej metody immunoterapii na całkowite przeżycie. W analizie uwzględniono 4 badania randomizowane (644 chorych) i stwierdzono, że zastosowanie IFN α -2b zwiększyło odsetek obiektywnych odpowiedzi (12,9% vs. 2,5%) oraz poprawiło medianę całkowitego przeżycia o 3,8 miesiąca ($p = 0,007$), aczkolwiek w części badań wydłużenia przeżycia w ogóle nie odnotowano. Nie wykazano zależności między dawką IFN α -2b i prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz między odpowiedzią i całkowitym przeżyciem [8].

W piśmiennictwie nie ma dowodów pochodzących z randomizowanych badań, które mogą wskazywać na możliwość uzyskania znamiennej poprawy mediany całkowitego przeżycia chorych, u których stosowano leczenie IL-2 w porównaniu z placebo lub leczeniem bez IL-2. Stosowanie IL-2 w wysokich dawkach prowadzi do uzyskania większego odsetka odpowiedzi i wydłużenia przeżycia u chorych z całkowitą odpowiedzią, ale nie wykazano znamiennych korzyści pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby lub przeżycia całkowitego w ogólnej populacji chorych poddawanych tej formie immunoterapii [9, 10].

Łączne stosowanie IL-2 i IFN α -2b nie przynosi lepszych wyników w porównaniu z każdym z wymienionych leków zastosowanych w monoterapii [11]. Długotrwałe odpowiedzi uzyskane w następstwie stosowania cytokin obserwuje się rzadko (5–15%). Chorzy z grupy pośredniego lub niekorzystnego rokowania, stanowiący większość ogólnej osób z rozpoznaniem zaawansowanego RCC, odnoszą znikome korzyści w zakresie wskaźników przeżycia, co ostatecznie potwierdzono w badaniach *Programme Étude Rein Cytokines* (PERCY) Quattro i Duo [12, 13].

Niewielkie korzyści w zestawieniu z dość częstym występowaniem działań niepożądanych, które wymagają intensywnego leczenia objawowego, stanowią istotne ograniczenie możliwości wykorzystania immunoterapii w klinicznej praktyce. Stosowanie cytokin powinno ograniczać się do protokołów, których celem byłaby identyfikacja podgrup chorych z największymi szansami uzyskania korzyści terapeutycznych przy jednocześnie niskim ryzyku powikłań leczenia.

Uwarunkowania molekularne

W aspekcie możliwości leczenia jasnokomórkowego RCC podstawowe znaczenie ma szlak przekazu sygnałów von Hippel-Lindau (VHL). Gen *VHL*,

umiejscowiony na krótkim ramieniu chromosomu 3 (3p25-26), koduje supresorowe białko (VHL) złożone z 213 aminokwasów. W warunkach prawidłowego utlenowania białko VHL wchodzi w skład cytoplazmatycznego kompleksu łączącego się z czynnikiem indukowanym hipoksją 1- α (HIF1- α , *hypoxia-inducible factor 1- α*) i powoduje jego degradację w procesie hydroksylacji [14]. W warunkach hipoksji nie dochodzi do powstania białkowego kompleksu VHL i czynnik HIF1- α nie ulega degradacji, co w konsekwencji prowadzi do jego nadmiernego gromadzenia. Obecny w nadmiarze HIF1- α łączy się z czynnikiem HIF1- α i tworzy kompleks HIF1, który ulega przemieszczeniu do jądra komórkowego. W jądrze komórkowym następuje kumulacja kompleksu HIF1, powstanie połączeń z odpowiedzialnymi za hipoksję elementami promotorowych genów i nadmierna ekspresja genów kodujących czynniki uczestniczące w procesach tworzenia naczyń. Do czynników tych należą przede wszystkim: czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), płytkowopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) i transformujący czynnik wzrostu typu α (TGF- α , *transforming growth factor α*). Kluczowe znaczenie w procesie angiogenezy mają czynniki rodziny VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i VEGF-E), których biologiczny efekt jest następstwem wiązania z jednym spośród błonowych receptorów. Natomiast PDGF wpływa na stabilizację śródbłónka, a TGF- α uczestniczy w autokrynnej stymulacji wzrostu naczyń za pośrednictwem receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Aktywacja receptora dla VEGF typu 1 lub 2 (VEGFR-1/VEGFR-2, *vascular endothelial growth factor receptor type 1/type 2*) oraz EGFR inicjuje kaskadę sygnałów szlaku RAF/MEK/ERK. Kinaza RAF wpływa na przeżycie komórek przez zapobieganie procesom apoptozy [15].

Procesy nadmiernego gromadzenia HIF1- α i następnej nadekspresji czynników proangiogennych oraz tworzenia naczyń i nadmiernej proliferacji komórkowej zachodzą również w warunkach prawidłowego utlenowania, jeżeli gen *VHL* ulega inaktywacji wskutek mutacji lub metylacji. Wspomniana sytuacja następuje w około 75% tak zwanych sporadycznych jasnokomórkowych RCC [15].

Do molekularnych czynników, które mogą potencjalnie stanowić terapeutyczny cel w RCC, zaliczyć można czynniki VEGF, PDGF i TGF- α oraz odpowiednie receptory, jak również kinazę m-TOR (*mammalian target of rapamycin*). Aktywacja sygnałowego białka m-TOR prowadzi do nadekspresji genów kodujących czynniki, które uczestniczą w procesach angiogenezy i proliferacji oraz wzrostu komórek [16].

Leki hamujące angiogenezę i proliferację

Bewacyzumab

Bewacyzumab jest rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym, które przez połączenie z wszystkimi biologicznie aktywnymi izoformami VEGF powoduje ich neutralizację i hamowanie aktywności w stosunku do VEGFR [17].

Potencjalną wartość bewacyzumabu w jasnokomórkowym RCC stwierdzono w randomizowanym badaniu II fazy, w którym 116 chorych w stadium zaawansowania otrzymywało lek w różnych dawkach (1,5 mg/kg i 5 mg/kg) lub placebo. W porównaniu z placebo znamienne wydłużenie przeżycia do progresji stwierdzono w grupie chorych przyjmujących wyższe dawki bewacyzumabu (4,8 vs. 2,5 miesiąca; $p < 0,001$), natomiast różnica w przypadku niższej dawki leku nie była znamienna (3,0 vs. 2,5 miesiąca; $p < 0,053$). Nie odnotowano różnic w zakresie całkowitego przeżycia, co najprawdopodobniej wiązało się z wykorzystywaniem bewacyzumabu u chorych z grupy kontrolnej w przypadku wystąpienia progresji choroby. Nie obserwowano działań niepożądanych o nasileniu stanowiącym zagrożenie życia, aczkolwiek znamienne częściej występowało nadciśnienie tętnicze oraz białkomocz [18].

Podczas konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w bieżącym roku (2007) przedstawiono wyniki badania III fazy, w którym chorzy na jasnokomórkowego RCC w stadium uogólnienia otrzymywali interferon α -2a w skojarzeniu z bewacyzumabem lub placebo. Stwierdzono, że włączenie bewacyzumabu do terapii interferonem prowadziło do znaczącego zwiększenia odsetka odpowiedzi (30% vs. 12%; $p < 0,0001$) i wydłużenia czasu wolnego od progresji (10 vs. 5 miesięcy; $p < 0,0001$). Nie odnotowano istotnych różnic pod względem tolerancji leczenia, ale różnica w zakresie całkowitego przeżycia nie osiągnęła poziomu znamienności [19].

Dotychczasowe obserwacje na temat bewacyzumabu stosowanego w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego RCC są niewątpliwie obiecujące, aczkolwiek wprowadzenie leku do praktyki klinicznej wymaga potwierdzenia podczas dłuższej obserwacji chorych. Bezwzględnie konieczne jest również pogłębienie wiedzy na temat predykcyjnych czynników odpowiedzi. Interesującym kierunkiem badawczym może być próba łączenia bewacyzumabu z inhibitorami proliferacji (np. drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR lub kinazy tyrozynowej receptorów C-KIT), aczkolwiek dotychczasowe próby kliniczne nie zakończyły się powodzeniem.

Sunitynib

Sunitynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorowych VEGFR typu 2 i PDGFR typu β oraz onkogennych receptorów c-KIT i RET. W badaniach *in vitro* powoduje zahamowanie proliferacji śródbłonna indukowanej przez VEGF oraz proliferacji fibroblastów związanej z PDGF [20].

W następstwie pomyslnych badań wstępnych faz u chorych, u których wcześniejsza immunoterapia zakończyła się niepowodzeniem, sunitynib (dawka — 50 mg, cykl — podawanie leku przez 4 tygodnie z przerwą 2-tygodniową) oceniano w ramach badania III fazy obejmującego 750 chorych na zaawansowanego RCC z elementami utkania jasnokomórkowego raka, leczonych po raz pierwszy. W ramieniu kontrolnym stosowano IFN α -2a, a celem głównym badania było porównanie przeżycia wolnego od progresji choroby. Większość chorych należała do grup, w których rokowanie było korzystne lub pośrednie. Mediana przeżycia wolnego od progresji uległa podwojeniu u chorych leczonych sunitynibem (11 vs. 5 miesięcy; $p < 0,001$), a znamienna różnica dotyczyła również wskaźnika odpowiedzi (31% vs. 6%; $p < 0,001$). Dodatkowo, stwierdzono znamienne przewagę sunitynibu pod względem wskaźników jakości życia. Korzyści terapeutyczne dotyczyły chorych niezależnie od czynników ryzyka, aczkolwiek pod względem kategorii rokowniczych możliwość porównania dotyczyła jedynie grup pośredniego ryzyka (nie osiągnięto mediany przeżycia w grupie korzystnego rokowania). Nie wykazano znamiennych różnic w zakresie całkowitego przeżycia. W grupie chorych leczonych sunitynibem znamienne częściej stwierdzano objawy zespołu wyczerpania (12% vs. 7%) oraz biegunki, wymioty, epizody nadciśnienia i objawy skórne [21].

Na podstawie wyników cytowanego badania sunitynib zarejestrowano w ramach leczenia pierwszej linii chorych na uogólnionego RCC. Interpretacja wyników cytowanego badania [21] oraz praktyczne implikacje powinny uwzględniać następujące fakty:

- marginalny udział chorych zaliczanych do kategorii niekorzystnego ryzyka, czyli chorych z dużą liczbą (3 lub więcej) negatywnych czynników prognostycznych;
- bardzo rygorystyczne zasady kwalifikacji do badania z wykluczeniem chorych w drugim i trzecim stopniu sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), z nieprawidłowymi wskaźnikami czynności nerek i wątroby oraz szpiku, zaburzeniami wskaźników układu krzepnięcia i obecnością przerzutów do mózgu, niekontrolowanym nadciśnieniem i chorobami układu sercowo-naczyniowego;

— istotny odsetek działań niepożądanych w stopniach trzecim lub czwartym (szczególnie zespół wyczerpania). Potwierdzeniem faktu niewątpliwej toksyczności sunitynibu była konieczność przerwania leczenia w związku z wystąpieniem działań niepożądanych u 38% chorych lub redukcji dawki leku u 32% chorych (w grupie chorych leczonych interferonem odpowiednio — 32% i 21%). Jest to poważne uzasadnienie potrzeby niezwykle starannego doboru chorych z uwzględnieniem oceny stanu klinicznego (np. ostrożność w podejmowaniu leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym, chorobami serca lub zaburzeniami krzepnięcia). Wydaje się, że niezbędne jest przeprowadzenie badań w celu ustalenia bardziej precyzyjnych zasad kwalifikacji na podstawie kryteriów molekularnych. Nie ustalono również wartości sunitynibu u chorych z grupy niekorzystnego rokowania, ponieważ praktycznie nie uczestniczyli oni w cytowanym badaniu.

Obecnie prowadzi się badania, które zmierzają do określenia wartości sunitynibu podawanego w sposób ciągły z wykorzystaniem niższej dawki dobowej, a także oceny skuteczności leku u chorych, u których wcześniejsze leczenie bewacyzumabem zakończyło się niepowodzeniem. Wstępne wyniki badań wskazują na aktywność sunitynibu w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia bewacyzumabem, ale należy je potwierdzić w badaniach III fazy. Sunitynib prawdopodobnie hamuje szlak przekazywania sygnału odpowiedzialnego za wystąpienie oporności na bewacyzumab, ale dokładnego mechanizmu działania dotychczas nie wyjaśniono.

Sorafenib

Sorafenib jest wielokinazowym inhibitorem, którego terapeutyczny cel stanowi szereg receptorów (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , RET, c-KIT, C-RAF i B-RAF). W badaniach *in vitro* wykazano, że sorafenib powoduje zahamowanie procesów angiogenezy [22].

Obiecujące wyniki doświadczeń I i II fazy były podstawą rozpoczęcia randomizowanego badania II fazy — chorych, u których po wstępnym stosowaniu sorafenibu przez 12 tygodni stwierdzano odpowiedź lub stabilizację choroby, losowo przydzielano do grupy, w której stosowano dalsze leczenie lub do grupy pacjentów przyjmujących placebo. W czasie wstępnego leczenia odpowiedź lub stabilizację odnotowano u 70% chorych, a przedłużone stosowanie sorafenibu wydłużyło przeżycie wolne od progresji w porównaniu z placebo (24 vs. 6 tygodni; $p = 0,087$) [23].

Konsekwencją przedstawionych wyników były dalsze badania, które dotyczyły chorych wcześniej poddawanych immunoterapii oraz leczonych po raz pierwszy z powodu zaawansowanego RCC.

Wyniki randomizowanego badania II fazy, którego celem było porównanie sorafenibu i IFN α -2a u chorych wcześniej niepoddawanych leczeniu, przedstawiono podczas konferencji ASCO w 2007 roku. Stwierdzono większą aktywność sorafenibu pod względem wskaźnika kontroli choroby (79% vs. 64%), natomiast przeżycie wolne od progresji nie różniło się istotnie. Dodatkowo analiza wykazała, że zastosowanie sorafenibu u chorych z progresją w trakcie leczenia interferonem przyczyniło się do dłuższego przeżycia [24].

Celem badania III fazy *Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial* (TARGET) było porównanie wartości sorafenibu i placebo u chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego RCC, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia (w większości immunoterapia). Chorzy kwalifikowani do badania należeli do kategorii grup, w których rokowanie było korzystne lub pośrednie, a głównym wskaźnikiem skuteczności leczenia był wpływ na całkowite przeżycie. Kryteria włączenia do badania były podobne do przedstawionych wcześniej dla badania z sunitynibem z wyjątkiem braku warunku farmakologicznej kontroli nadciśnienia tętniczego i nieobecności poważnych chorób układu sercowo-naczyniowego. Randomizacją objęto 903 chorych i stwierdzono znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (5,5 vs. 2,8 miesiąca; $p < 0,01$), natomiast w momencie pierwszej analizy nie odnotowano znamiennej różnicy w zakresie całkowitego przeżycia [25]. Kolejna analiza, której wyniki przedstawiono podczas konferencji ASCO w 2007 roku, wykazała, że po uwzględnieniu faktu stosowania sorafenibu w chwili progresji u chorych z grupy placebo różnica w zakresie całkowitego przeżycia uzyskała poziom znamienności. Badanie zakładało stosowanie sorafenibu u chorych z grupy placebo w chwili stwierdzenia progresji choroby. Porównanie całkowitego przeżycia chorych otrzymujących sorafenib od początku z chorymi leczonymi dopiero od wystąpienia progresji wykazało stałą tendencję w kierunku wydłużenia przeżycia pod wpływem sorafenibu (odpowiednio, mediana przeżycia: sorafenib od początku — 19,3 miesiąca; sorafenib od wystąpienia progresji — 15,9 miesiąca; wyłącznie placebo — 14,7 miesiąca). Negatywnym czynnikiem predykcyjnym było wysokie stężenie VEGF w osoczu stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia [26].

Charakterystyka działań niepożądanych obserwowanych w badaniu TARGET ujawniła znamienne częstsze epizody nadciśnienia, bólu kostnego i zespoły skórne wśród leczonych sorafenibem. Nie odnotowano natomiast znamienne częstszego występowania objawów zespołu wyczerpania. Ponadto pośrednie porównanie częstości epizodów nadciśnienia oraz objawów zespołu wyczerpania wskazuje na niższy odsetek tych powikłań u chorych leczonych sorafenibem niż w grupie sto-

sującej sunitynib. W zestawieniu z obserwacjami uzyskanymi w badaniu z sunitynibem [21] rzadziej dochodziło do przerwania leczenia sorafenibem wskutek toksyczności leczenia (10% chorych) oraz konieczności redukcji dawki leku (13% chorych) lub odroczenia jego podawania (21% chorych) [25].

Temsirolimus

Temsirolimus jest inhibitorem kinazy m-TOR, która uczestniczy w funkcjonowaniu kilku wewnątrzkomórkowych szlaków przekazu sygnału odpowiedzialnych za promocję nowotworową (w tym, szlaku HIF-1) [27]. Teoretyczne uzasadnienie dla wykorzystania leku potwierdzono po raz pierwszy w randomizowanym badaniu II fazy — chorzy na zaawansowanego RCC, u których niepowodzeniem zakończyło się wcześniejsze leczenie systemowe, otrzymywali temsirolimus w dawkach 25 mg, 75 mg lub 250 mg na tydzień. Najważniejszą obserwacją było wykazanie, że mediana całkowitego przeżycia w podgrupie chorych, u których rokowanie było niepomyślne (grupa III według wskaźnika MSKCC) była niemal 2-krotnie bardziej korzystna niż przewidywano na podstawie informacji z piśmiennictwa (8,2 vs. 4,9 miesiąca) [28].

W ramach badania III fazy temsirolimus (dawka — 25 mg, cykl — odstępy 7-dniowe) porównano z interferonem α oraz oboma wymienionymi lekami w terapii skojarzonej u 626 chorych z grupy wyjątkowo niekorzystnego rokowania (2 lub większa liczba czynników złego rokowania oraz dodatkowo przerzuty w więcej niż jednym narządzie), którzy nie otrzymywali wcześniej systemowego leczenia. Stwierdzono znamienne wydłużenie całkowitego przeżycia w grupie chorych przyjmujących temsirolimus (10,9 vs. 7,3 miesiąca; $p = 0,0069$), natomiast połączenie obu leków nie przyniosło istotnych korzyści w porównaniu z monoterapią interferonem. Temsirolimus był ogólnie lepiej tolerowany niż interferon, przy czym wśród działań niepożądanych najczęściej obserwowano objawy wyczerpania oraz niedokrwistość i duszność [29].

Wyniki cytowanego badania są ważne, ponieważ w odróżnieniu od sunitynibu i sorafenibu kliniczne korzyści (względne wydłużenie przeżycia o 49%) dotyczyły populacji chorych o zdecydowanie najgorszym rokowaniu.

Inne leki ukierunkowane molekularnie

Dotychczasowe badania z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib, lapatynib) oraz monoklonalnych przeciwciał skierowanych przeciw EGFR (cetuksymab, panitumumab) nie przyniosły wyników, które mogą uzasadniać kontynuację klinicznych prób z ich stosowaniem. Jedyne doświadczeniem, które zakończyło się obiecująco, było badanie II fazy z aksytynibem — drobnocząsteczkowym inhibitorem wielokinazowym (VEGFR i PDGFR) (aksytynib) — odpowiedzi stwierdzono u 40% chorych, a mediany przeżycia do wystąpienia progresji nie osiągnięto przy obserwacji przynajmniej 12-miesięcznej [30].

Podsumowanie

Wyniki stosowania inhibitorów angiogenezy i proliferacji uzyskane podczas dotychczasowych badań III fazy (tab. 3) stwarzają nadzieję na zasadniczą zmianę rokowania chorych na zaawansowanego RCC. Bewacyzumab [19] i sunitynib [21] okazały się bardziej skuteczne od interferonu u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia z powodu uogólnienia nowotworu, przy czym wskaźniki odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji choroby były w odniesieniu do obu leków zbliżone. Sorafenib [25] był skuteczniejszy niż placebo w ramach leczenia drugiej linii chorych, u których wcześniejsza immunoterapia zakończyła się niepowodzeniem. Zastosowanie temsirolimusu [28] wiązało się z większymi korzyściami niż terapia interferonem u chorych na RCC, u których występowały czynniki niekorzystnego rokowania. Porównując charakterystyki dzia-

Tabela 3. Wyniki badań III fazy z zastosowaniem leków hamujących angiogenezę i proliferację u chorych na RCC

Table 3. Results of phase III clinical trial of angiogenesis and proliferation inhibitors in patients with RCC

Autor	Lek eksperymentalny	Liczba chorych	Wcześniejsze leczenie	Odpowiedź w grupie eksperymentalnej	Przeżycie do progresji w grupie eksperymentalnej
Escudier [19]	Bewacyzumab	649	Nie	30%	10 miesięcy
Motzer [21]	Sunitynib	750	Nie	31%	11,1 miesiąca
Escudier [25]	Sorafenib	903	Tak	2%	5,5 miesiąca
Hudes [28]	Temsirolimus	626	Nie	9%	3,7 miesiąca

łań niepożądanych, wykazano ogólnie lepszy profil tolerancji w porównaniu z interferonem, aczkolwiek stosowanie omawianych leków wiązało się z występowaniem specyficznych powikłań (np. objawów zespołu wyczerpania w przypadku sunitynibu lub nadciśnienia w związku z bewacyzumabem). W odniesieniu do żadnego z omawianych leków nie udało się zidentyfikować optymalnych czynników predykcyjnych. Istotne jest również, że w żadnym z badań nie odnotowano znamiennego wydłużenia całkowitego przeżycia. Należy również uwzględnić fakt, że wszystkie dotychczasowe informacje na temat inhibitorów wielokinazowych odnoszą się do jasnokomórkowego RCC (wartość omawianych leków w RCC innych typów, które stanowią 20% wszystkich nowotworów złośliwych nerki, jest nieznana). Jedynym lekiem, który poprawił wyniki leczenia chorych z grupy niekorzystnego rokowania, jest temsirolimus (pozostałe inhibitory wielokinazowe oceniano jedynie u chorych na RCC o korzystnym lub pośrednim rokowaniu).

Stosowanie sunitynibu i sorafenibu można rozważyć jedynie u chorych na jasnokomórkowego RCC, u których rokowanie jest korzystne lub pośrednie (0–2 negatywne czynniki prognostyczne według wskaźnika MSKCC), oraz w sytuacji:

- udokumentowania stanu choroby uogólnionej z możliwością zastosowania oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
- wykluczenia obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- stwierdzenie prawidłowych wskaźników czynności nerek i wątroby oraz trzustki, a także szpiku i układu krzepnięcia;
- wykluczenia hemodynamicznie istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego i nadciśnienia tętniczego, które jest niedostatecznie kontrolowane za pomocą farmakoterapii.

Ze względu na charakter działań niepożądanych leczenie powinno się prowadzić wyłącznie w wysokospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych. Przed ewentualnym podjęciem decyzji o leczeniu należy poddać analizie wszystkie wymienione wyżej kryteria, z których każde powinno być przestrzegane. Ponadto, niezbędne jest przestrzeganie obowiązujących wskazań rejestracyjnych — sunitynib można stosować w ramach leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego RCC, natomiast wykorzystanie sorafenibu jest ograniczone do grupy chorych, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia lub istnieją przeciwwskazania do jej prowadzenia.

Wreszcie, niezwykle istotnym czynnikiem są bardzo wysokie koszty leczenia. W tym aspekcie niezbędne wydaje się przeprowadzenie rzetelnych analiz farmakoekonomicznych w warunkach obecnego systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

W opinii autora niniejszego opracowania leki należące do grupy inhibitorów angiogenezy i proliferacji powinno się nadal stosować przede wszystkim w ramach prospektywnych badań klinicznych. Badania te należy koncentrować na poszukiwaniu czynników predykcyjnych, a także próbach łączenia leków o odmiennych mechanizmach działania wykorzystujących indywidualną charakterystykę molekularną. Przedmiotem prospektywnych badań powinno być również zastosowanie leków z grupy inhibitorów angiogenezy i proliferacji w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego (obecnie trwa wielośrodkowe badanie amerykańskie, w którym chorzy z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby po przebytej nefrektomii otrzymują na drodze losowego przydziału sorafenib, sunitynib lub placebo). Badania nad uzupełniającym stosowaniem wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji wymagać będą wieloletniej obserwacji, w tym szczególnie pod względem odległego bezpieczeństwa leczenia. W niczym nie umniejszając znaczenia, jakie miało wprowadzenie omawianej grupy leków, należy mieć wciąż świadomość niedoskonałości zasad kwalifikacji chorych do leczenia. Tym bardziej istotne jest rzetelne wyjaśnianie wszystkim chorym złożoności klinicznej RCC oraz możliwości paliatywnego postępowania w zaawansowanym stadium tego nowotworu z uwzględnieniem informacji o charakterze dowodów naukowych.

Piśmiennictwo

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J. Clin.* 2006; 56: 106–130.
2. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A. i wsp. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol. Clin. North. Am.* 2003; 30: 843–852.
3. Kovacs G., Akhtar M., Beckwith B.J. i wsp. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J. Pathol.* 1997; 183: 131–133.
4. Lam J.S., Breda A., Belldegrun A.S., Figlin R.A. Evolving principles of surgical management and prognostic factors for outcome in renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5565–5575.
5. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patient with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530–2540.
6. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993. *Semin. Oncol.* 1995; 22: 42–60.
7. Milowsky M.I., Rosmarin A., Tickoo S.K., Papanicolaou N., Nanus D.M. Active chemotherapy for collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *Cancer* 2002; 94: 111–116.
8. Coppin C., Porzsolt F., Awa A. i wsp. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; CD001425.
9. Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M. i wsp. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 16: 3127–3132.
10. McDermott D.F., Regan M., Clark J.I. i wsp. Randomized phase III trial of high-dose interleukin versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 133–141.

11. Negrier S., Escudier B., Lasset C. i wsp. Recombinant human interleukin-2, recombinant interferon alfa-2b, or both in metastatic renal cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1272–1278.
12. Negrier S., Perol D., Ravaud A. i wsp. Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 380 (a4511).
13. Negrier S., Perol D., Ravaud A. i wsp. Is intravenous (iv) IL-2 superior to subcutaneous (sc) IL-2 in good prognosis patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) receiving a combination of IL-2 and alpha interferon (IFN)? Results of the prospective randomized PERCY Duo trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl.): 18 (a4536).
14. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W. i wsp. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399: 271–275.
15. Rini B.I., Small E.J. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1028–1043.
16. Faivre S., Kroemer G., Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2006; 5: 671–688.
17. Wang Y., Fei D., Vanderlaan M., Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis* 2004; 7: 335–345.
18. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. i wsp. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 427–434.
19. Escudier B., Koralewski P., Plużañska A. i wsp. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl.): 2 (a3).
20. Mendel D.B., Laird A.D., Xiu X. i wsp. In vitro antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 327–337.
21. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115–124.
22. Lyons J.F., Wilhelm S., Hibner B., Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr. Relat. Cancer* 2001; 8: 219–225.
23. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2505–2512.
24. Szczylik C., Demkow T., Staehler M. i wsp. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: final results. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl.): 241 (a5025).
25. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. Sorafenib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125–134.
26. Bukowski R.M., Eisen T., Szczylik C. i wsp. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl.): 240 (a5023).
27. Hudson C.C., Liu M., Chiang G.G. i wsp. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol. Cell. Biol.* 2002; 22: 7004–7014.
28. Atkins M.B., Hidalgo M., Stadler W.M. i wsp. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 5: 909–918.
29. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. i wsp. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl.): 2 (a4).
30. Rini BI, Rixe O, Bukowski RM i wsp. AG-013736, a multi-target kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in a phase 2 study of cytokine-refractory, metastatic renal cell cancer (RCC). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 4509 (a4509).