

Okrągły stół 2013: zalecenia terapeutyczne w leczeniu systemowym rozsialego raka nerkowokomórkowego

Rafał Stec¹, Piotr Tomczak², Lubomir Bodnar¹, Przemysław Langiewicz¹,
Jakub Żołnierek³, Wojciech Poborski⁴, Anna Czarnecka¹, Cezary Szczylik¹

Suggested recommendations from a series of panelists on the treatment of renal cell cancer

Zalecenie dotyczące systemowego leczenia rozsialego raka nerki zostały przygotowane na podstawie prac, doniesień oraz wykładów przedstawionych podczas międzynarodowego sympozjum naukowego „Rozsiały rak nerkowokomórkowy — współczesne wyzwania w terapiach celowanych”, które odbyło się w dniach 28–30 listopada 2013 r. w Hotelu Narvil w Serocku.

I. Wstęp

Rak nerki stanowi ok. 3% nowotworów ludzi dorosłych. Na świecie rozpoznaje się rocznie około 330 000 nowych zachorowań. W Polsce obserwuje się stały wzrost zachorowalności na poziomie 1,5–5,9% rocznie. Według danych Krajowego Rejestru opracowanego przez Zakład Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie w 2010 r. stwierdzono: u mężczyzn 2736 (wskaźnik struktury wyniósł 3,91%; standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 10,0/100 000; dla porównania w 2005 roku wskaźniki wyniosły odpowiednio 3,5% oraz 9,1/100 000) przypadków, natomiast u kobiet — 1908 przypadków (wskaźnik struktury wyniósł 2,7%; standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 5,4/100 000; dla porównania w 2005 roku wskaźniki wyniosły odpowiednio 2,4% oraz 4,7/100 000). W Polsce w 2010 roku z powodu raka nerki zmarło 1533 mężczyzn (wskaźnik struktury wyniósł 3,04%; standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł 5,44/100 000; dla porównania w 2005 roku wskaźniki wyniosły odpowiednio 2,92% oraz 5,82/100 000) oraz 984 u kobiet (wskaźnik struktury wyniósł 2,34%; standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł 2,13/100 000; dla porównania w 2005 roku wskaźniki wyniosły odpowiednio 2,3% oraz 2,24/100 000). 5-letnie przeżycia

w Polsce wyniosły 54% dla mężczyzn oraz 57% dla kobiet [1, 2].

Przewiduje się, że u około 50% chorych leczonych radykalnie chirurgicznie (radykalna nefrektomia bądź radykalne leczenie nerkooszczędzające (NSS — *nephron sparing surgery*) pojawią się przerzuty odległe, natomiast u około 30% stwierdza się je już w chwili rozpoznania. Najczęstsza lokalizacja przerzutów obejmuje: węzły chłonne zaotrzewnowe, płuca, kości, mózg oraz wątrobę.

W celu określenia rokowania chorych na rozsialego raka nerki na podstawie badań klinicznych wyodrębniono kilka czynników kwalifikujących chorych do poszczególnych grup prognostycznych wg Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Niekorzystne czynniki rokownicze obejmują: stan sprawności wg skali Karnofskiego poniżej 80%, brak wykonanej nefrektomii, skorygowane stężenie wapnia w surowicy krwi powyżej 10 mg/dl, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi przekraczająca 1,5-krotnie górną granicę normy oraz krótki czas od rozpoznania nowotworu do nawrotu choroby (poniżej 12 miesięcy) (tab. I). W zależności od liczby niekorzystnych czynników rokowniczych chorych kwalifikuje się do trzech

¹Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴Oddział Onkologiczny, Szpital im. St. Leszczyńskiego w Katowicach

Tabela I. Niekorzystne czynniki przeżycia dla rozsiańego raka nerki związane z krótszym czasem przeżycia

Niekorzystne czynniki rokownicze związane z krótszym czasem przeżycia:
Stan ogólny wg skali Karnofskiego poniżej 80%
Brak wykonanej nefrektomii
Skorygowane stężenie wapnia w surowicy krwi powyżej 10 mg/dl
Stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy dla danej płci
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi przekraczająca 1,5-krotnie górną granicę normy
Czas od rozpoznania nowotworu do nawrotu miejscowego lub odległego choroby poniżej 12 miesięcy

Tabela II. Podział na grupy prognostyczne w zależności od liczby stwierdzanych niekorzystnych czynników rokowniczych

Grupa rokownicza	Liczba czynników ryzyka
Korzystne rokowanie	0
Pośrednie rokowanie	1–2
Niekorzystne rokowanie	> 3

grup prognostycznych: grupa o korzystnym rokowaniu: (bez czynników ryzyka), grupa pośredniego rokowania (1–2 czynniki ryzyka) oraz grupa o niekorzystnym rokowaniu (3 lub więcej czynników ryzyka) [3] (tab. II). Niezwykle istotne jest „przyporządkowanie” chorego do określonej grupy rokowniczej, ponieważ ma ono wpływ na wybór odpowiedniego leczenia systemowego.

Etiologia w większości przypadków zachorowania na raka nerki jest nieznaną. Do czynników mogących mieć wpływ na zachorowanie na raka nerki należą: palenie tytoniu (dwukrotnie większe ryzyko zachorowania na raka nerki; ryzyko to spada po 5–10 latach od zaprzestania palenia i jest związane m.in. z polimorfizmem genów kodujących enzymy naprawcze np. NER — *nucleotide excision repair*), zakażenie wirusem HIV (ośmiokrotnie większe ryzyko zachorowania na raka nerki), azbest (powoduje odkładanie włókien azbestu w mięszu nerki) oraz inne potencjalne czynniki etiologiczne, takie jak: organiczne rozpuszczalniki, pestycydy, siarczan miedzi, benzydyna, chlorek winylu, policykliczne aromatyczne węglowodory, fenacetyna, nadciśnienie tętnicze, otyłość, przewlekłe dializy, przebyta radioterapia, zwyrodnienie wielotorbielowate nerek oraz czynniki genetyczne takie jak: choroba von Hippa-Lindau (mutacja genu supresorowego *VHL*, dziedziczona autosomalnie dominująco, oraz zespół zmian nowotworowych: naczylniki w OUN i siatkówce oka, rak nerki, nowotwory ucha, nowotwory trzustki, pheochromocytoma), mutacje *c-Met* lub *FH* brodawczakowaty RCC, wrodzony RCC z mięśniakowatością (skórną), RCC z translokacjami chromosomu 3,

Tabela III. Zestawienie czynników ryzyka zachorowania na raka nerki

Czynnik ryzyka zachorowania na raka nerki	Ryzyko
Palenie tytoniu	2-krotne
Zakażenie wirusem HIV	8-krotne
Azbest	b.d.
Organiczne rozpuszczalniki	b.d.
Pestycydy	b.d.
Siarczan miedzi	b.d.
Benzydyna	b.d.
Chlorek winylu	b.d.
Policykliczne węglowodory aromatyczne	b.d.
Fenacetyna	b.d.
Nadciśnienie tętnicze	b.d.
Otyłość	b.d.
Przewlekłe dializy	b.d.
Przebyta radioterapia	b.d.
Zwyrodnienie wielotorbielowate nerek	b.d.
Czynniki genetyczne:	b.d.
choroba von Hippa-Lindau	
mutacja <i>c-Met</i> lub <i>FH</i> w raku brodawczakowatym,	
wrodzony RCC z mięśniakowatością (skórną)	
RCC z translokacjami chromosomu 3	
zespół Birt-Hogg-Dubé	
rodzinny rak jasnokomórkowy	

b.d. — brak danych

zespół Birt-Hogg-Dubé z licznymi i równoczesnymi różnego typu RCC, rodzinny rak jasnokomórkowy nerki (co najmniej dwa przypadki w rodzinie bez cech zespołu VHL) [4] (tab. III).

W większości przypadków sporadycznego raka jasnokomórkowego nerki (ok. 80%) dochodzi do mutacji lub utraty jednego z alleli genu *von Hippa-Lindau (VHL)*. Efektem upośledzenia lub utraty funkcji genu jest brak lub niedobór jego produktu — białka wchodzącego w skład kompleksu odpowiedzialnego za degradację indukowanego hipoksją czynnika α (hypoxia-inducible factor α , „HIF- α ”). Brak białka VHL powoduje nadmierną akumulację HIF- α , które łączy się z HIF- β , tworząc kompleks czynnika indukowanego hipoksją (HIF). Czynnikiem HIF z kolei jest czynnikiem transkrypcyjnym odpowiedzialnym za ekspresję wielu genów w jądrze komórkowym, związanych z przeżyciem komórki w stanie niedoboru tlenu, a jednocześnie biorących udział w powstawaniu, rozwoju i progresji nowotworów: genu czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF — *vascular endothelial growth factor*), genu płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF — *platelet-derived growth factor*), genu naskórkowego czynnika wzrostu (EGF — *epidermal growth factor*), genu transformującego czynnika wzrostu α (TGF- α — *transforming growth factor*) oraz czynnika wzrostu fibroblastów (FGF — *fibroblast growth factor*). Zarówno czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), jak i płytkopochodny czynnikiem

wzrostu (PDGF) biorą udział w angiogenezie nowotworowej i stymulują rozwój oraz progresję nowotworu na drodze pobudzenia szlaków PI3K/AKT/mTOR oraz RAF/MEK/ERK. Zastosowanie leków ukierunkowanych molekularnie, blokujących przebieżność sygnału poprzez receptory VEGF i PDGF, może zmniejszyć lub odwrócić efekt utraty funkcji genu VHL. Dodatkowo u chorych na raka nerki obserwuje się aktywację szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*), który związany jest m.in. ze zwiększoną proliferacją i progresją nowotworu [5, 6].

Typy histologiczne raka nerki (RCC — *renal cell carcinoma*) obejmują: raka jasnokomórkowego [ccRCC] (ok. 80%), raka brodawkowatego (papilarny typ I i typ II) [pRCC] (10–15%), raka chromofobowego [chRCC] (4–5%), natomiast pozostałe 5% to rak niesklasyfikowany [uRCC], rak mięsakiowaty (*sarcomatoid*) [sRCC], z kanalików zbiorczych Belliniego (*collecting duct*) [cdRCC] oraz torbielowaty wielokomorowy (*multilocular cystic*) [mccr] [7].

Podstawową metodą leczenia raka nerki jest leczenie chirurgiczne, które nawet w przypadku uogólnienia procesu nowotworowego jest wartościowym postępowaniem i powinno być traktowane jako leczenie standardowe (dotyczy zmiany pierwotnej). Wyjątek mogą stanowić chorzy ze zmianami nieresekcyjnymi (brak technicznych możliwości usunięcia zmian) oraz chorzy nieoperacyjni (ze względu na stan ogólny, jak i schorzenia współistniejące). Natomiast metastazektomie są wykonywane jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, u których istnieje możliwość potencjalnego usunięcia wszystkich zmian przerzutowych. Postępowanie zabiegowe zarówno poprawia rokowanie chorych, jak i umożliwia zastosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie [8].

Jedną z technik przygotowawczych do nefrektomii stosowanych w celu zapobieganiu niestabilności hemodynamicznej (zmniejszeniu ryzyka krwawienia śródoperacyjnego i umożliwienie bezpiecznego preparowania wnęki nerki oraz guza) jest przedoperacyjna embolizacja przy użyciu m.in. alkoholu poliwinylowego i etylowego, kulek szklanych, metalowych i akrylowych, kleju cyjanoakrylowego czy balonów odczepianych. Może być także stosowana jako jedyne leczenie paliatywne przy braku możliwości resekcji guza pierwotnego, czego efektem jest np. ustąpienie krwimoczku, zmniejszenie masy guza i zmniejszanie krążenia obocznego [9].

Od ponad dekady farmakoterapia raka nerki ulega dynamicznemu rozwojowi. Do terapii zostają wprowadzone kolejne leki ukierunkowane molekularnie, jednakże kolejność ich zastosowania nie jest jednoznacznie określona. W niniejszej publikacji opracowano zalecenia dotyczące optymalnego zastosowania systemowego leczenia rozsialego raka nerki na podstawie prac, doniesień, zaleceń NCCN (The National Comprehensive Cancer Network), ESMO (The European Society for Medical Oncology), EAU (The European Association of Urology) oraz standardów przedstawionych podczas międzynarodowego sympozjum na-

ukowego „Rozsiały rak nerkowokomórkowy — współczesne wyzwania w terapiach celowanych”. Przedstawione wnioski powinny stać się podstawą do podejmowania decyzji terapeutycznych po uwzględnieniu dodatkowych czynników związanych zarówno z chorym, jak i systemem opieki zdrowotnej. Algorytm postępowania u chorych w stadium uogólnienia jest rozbudowany i może zależeć od możliwości refundacyjnych poszczególnych państw.

II. Pierwsza linia leczenia rozsianego raka nerki Rak jasnokomórkowy Kategoria chorych o korzystnym lub pośrednim rokowaniu

Cytokiny, hormonoterapia, chemioterapia

Do 2005 roku w leczeniu systemowym dysponowaliśmy jedynie hormonoterapią, immunoterapią lub chemioimmunoterapią opartą o cytokiny, takie jak interferon alfa (IFN- α) i/lub interleukina-2 (IL-2). Skuteczność takiego postępowania mierzona odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, czasem do progresji choroby i czasem przeżycia całkowitego była nieznaczna (głównie chorzy w bardzo dobrym stanie ogólnym WHO-0 oraz z nieresekcyjnymi przerzutami do płuc). Hormonoterapia oraz chemioterapia są terapiami nieskutecznymi, i całkowicie powinno się zaprzestać stosowania tego rodzaju leczenia u chorych na raka jasnokomórkowego nerki. W okresie stosowania immunoterapii mediana czasu przeżycia całkowitego (*overall survival* — OS) chorych na uogólnionego RCC wynosiła około 12–14 miesięcy. Obecnie wartościom tym odpowiada mediana oczekiwanego czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), a wartości mediany OS uległy podwojeniu lub nawet potrojeniu. Z tego powodu leki nowej generacji zastępują lub uzupełniają immunoterapię. Długotrwałe odpowiedzi całkowite występowały tylko w przypadku interleukiny 2 i wynosiły około 6%. Stosowanie IL-2 obarczone jest wysokim ryzykiem zagrożających życiu toksyczności, a jej podawanie wymaga hospitalizacji chorego na oddziale intensywnej terapii, dlatego w chwili obecnej nie jest ona w Polsce stosowana. W przypadku IFN- α wykazano, że korzyść ze stosowania tego leku jest ograniczona wyłącznie do wąskiej (ok. 10%) grupy chorych poddanych nefrektomii, z przerzutami ograniczonymi do płuc i/lub tkanek miękkich, należących do grupy korzystnego rokowania. Jest wówczas szansa na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi na leczenie, jak również zwiększenie mediany OS [10–14]. Całkowicie nieuzasadnione jest stosowanie interferonu u chorych z innymi cechami niż zdefiniowane powyżej, zarówno jako pierwsza lub kolejne linie leczenia.

*Leczenie ukierunkowane molekularnie — bewacyzumab
oraz kombinacja bewacyzumabu z interferonem α*

Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem wiążącym i inaktywującym wszystkie izoformy VEGF. Dzia-

łanie przeciwnowotworowe skojarzenia bewacyzumabu z interferonem alfa związane jest łącznie z działaniem antyangiogennym (bewacyzumab) i immunomodulującym (interferon alfa i bewacyzumab). Efekt przeciwnowotworowy bewacyzumabu obserwowany jest zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z interferonem alfa.

Aktywność monoterapii bewacyzumabem została wykazana w randomizowanym badaniu klinicznym II fazy, w którym chorych podzielono na 3 grupy: grupę chorych otrzymujących placebo ($n = 40$), grupę chorych otrzymujących bewacyzumab w niskiej dawce (3 mg/kg masy ciała; $n = 37$) oraz na grupę chorych otrzymujących bewacyzumab w wyższej dawce (10 mg/kg masy ciała; $n = 39$). Stosowanie bewacyzumabu w dawce 10 mg/kg masy ciała w porównaniu z placebo wiązało się ze znamienne statystycznie wydłużoną medianą czasu wolnego od progresji choroby, odpowiednio 4,8 miesiąca w porównaniu z 2,5 miesiąca ($p < 0,001$). Graniczną znamienność statystyczną uzyskano w zakresie mediany czasu wolnego od progresji choroby pomiędzy grupą chorych otrzymującą niską dawkę bewacyzumabu a grupą chorych otrzymujących placebo ($p = 0,041$). Prawdopodobieństwo odsetka chorych bez progresji choroby w czwartym i w ósmym miesiącu dla grupy chorych otrzymujących placebo, niską i wysoką dawkę bewacyzumabu wynosiło odpowiednio: 20%, 39%, 64% oraz 5%, 14%, 30%. W analizie końcowej nie wykazano różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego pomiędzy poszczególnymi grupami chorych ($p > 0,20$) [15].

W europejskim randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (AVOREN-649 chorych) porównano skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z interferonem alfa wobec interferonu alfa w połączeniu z placebo. Uzyskano znamienne podwojenie mediany czasu wolnego od progresji choroby w grupie otrzymującej bewacyzumab w porównaniu z grupą placebo, odpowiednio: 10,2 miesiąca w porównaniu z 5,4 miesiąca oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi 31% w porównaniu z 11% [16]. Ostateczne dane dotyczące OS wykazały nieznamienne wydłużenie przeżycia w grupie chorych leczonych bewacyzumabem w porównaniu z grupą chorych leczonych placebo, odpowiednio 23,3 w porównaniu z 21,1 miesiąca ($p = 0,1291$) [17]. Skuteczność bewacyzumabu została również wykazana w badaniu III fazy CALGB 90206 przeprowadzonego w Kanadzie oraz USA. Różnica w porównaniu z badaniem AVOREN związana była z grupą kontrolną, w której chorzy otrzymywali wyłącznie interferon alfa bez placebo. W badaniu CALGB 90206 (732 chorych) w grupie chorych leczonych bewacyzumabem z interferonem alfa w porównaniu z grupą chorych leczonych monoterapią interferonem alfa uzyskano znamienne statystycznie wydłużenie mediany PFS 8,5 miesiąca w porównaniu z 5,2 miesiąca; mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 18,3 oraz 17,4 miesiąca [18, 19].

W obydwu badaniach nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego — wydłużenia OS i w związku z tym te badania są negatywne w tym zakresie.

Przy ocenie czasu przeżycia całkowitego należy wziąć pod uwagę również to, że chorzy otrzymali kolejne linie leczenia oparte głównie na sunitinibie i sorafenibie.

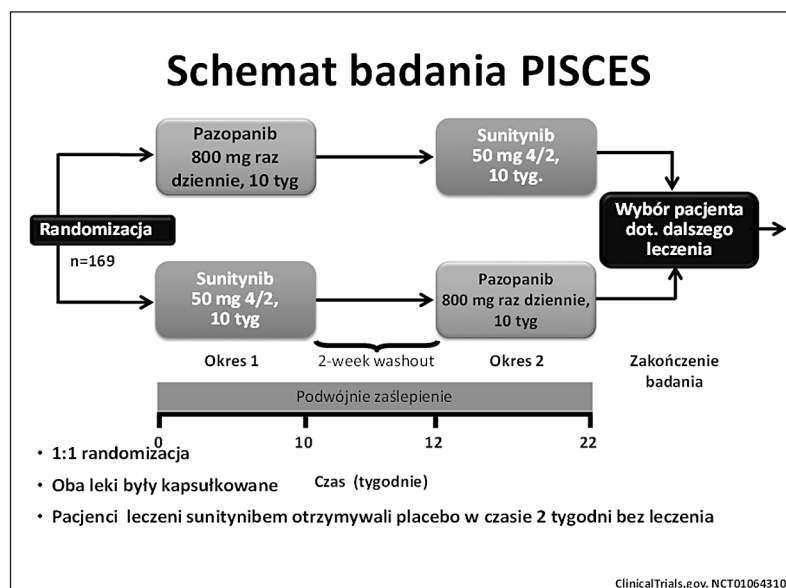
Ocenę skuteczności i toksyczności bewacyzumabu i niskiej dawki interferonu α (3 mln j.m. trzy razy w tygodniu) w ramach pierwszej linii leczenia dokonano w badaniu II fazy z udziałem 146 chorych. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 28,8%, mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 15,3 miesiąca, a mediana czasu przeżycia całkowitego — 30,7 miesiąca. Wyniki w zakresie skuteczności były porównywalne do wyników osiągniętych przez historyczną podgrupę kontrolną w badaniu AVOREN, natomiast analiza toksyczności wykazała istotne zmniejszenie odsetka działań niepożądanych związanych z leczeniem interferonem α [20].

Działania niepożądane związane z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z interferonem α były częstsze w porównaniu z grupami otrzymującymi interferon α i obejmowały: nadciśnienie tętnicze, białkomocz, zespół zmęczenia oraz krwotoki. Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem α posiada rejestrację w pierwszej linii leczenia chorych na rozlanego raka nerki, natomiast do chwili obecnej nie został objęty refundacją w tym wskazaniu.

Ze względu na dalsze możliwości leczenia sekwencyjnego raka nerki (sorafenib, pazopanib, aksytynib) połączenie bewacyzumabu z interferonem α wydaje się być ciekawym wyborem terapeutycznym pierwszej linii leczenia.

Leczenie ukierunkowane molekularnie — sunitinib

Mechanizm działania tego leku związany jest z hamowaniem licznych receptorów dla: kinaz VEGFR-1,2,3, kinaz PDGFR- α i β , CSF-1 — receptora 1 dla czynnika stymulującego kolonie (*colony-stimulating factor-1*, FLT-3 (kinaza tyrozynowa podobna do Fms-3-Fms-like tyrosine kinase-3), receptora błonowego dla czynnika wzrostu komórek macierzystych c-KIT, protoonkogenu RET (glejakopochodny czynnik neurotroficzny). Na podstawie randomizowanego badania III fazy wykazano wyższą skuteczność sunitinibu w porównaniu z IFN-alfa: odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 47% w porównaniu z 12%, mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła odpowiednio 11 w porównaniu z 5 miesiącami ($p < 0,001$), a mediana czasu przeżycia całkowitego — 26,4 w porównaniu z 21,8 miesiąca ($p < 0,051$) [21, 22]. Działania niepożądane związane z terapią sunitinibem obejmowały: brak apetytu, biegunki, osłabienie, nudności i wymioty, nadciśnienie tętnicze, obrzęki, toksyczność hematologiczną, toksyczność skórna, a nawet toksyczność kardiologiczną. Na chwilę obecną wskazania rejestracyjne i refundacyjne obejmują zastosowanie sunitinibu wyłącznie w pierwszej linii leczenia rozlanego raka nerki.



Rycina 1. Schemat badania PISCES

Leczenie ukierunkowane molekularnie — pazopanib

Pazopanib jest wielokinazowym inhibitorem, którego cel molekularny związany jest z receptorami kinaz VEGFR-1,2,3, receptorami kinaz PDGFR- α i - β oraz z receptorem błonowym dla czynnika wzrostu komórek macierzystych c-KIT. Do badania III fazy włączono 435 chorych, z których u większości (233 chorych) pazopanib był stosowany w pierwszej linii leczenia. Pazopanib znamienne wydłużył medianę czasu wolnego od progresji choroby 11,1 miesiąca w porównaniu z 2,8 miesiąca w grupie placebo [23]. Istotną toksycznością związaną z zastosowaniem pazopanibu jest hepatotokyczność (w stopniu III i IV występuje pod postacią podwyższenia aktywności transaminaz ALAT u 17% oraz AspAT u 12%, podwyższenia ALP u 3%, a także hiperbilirubinemii u 3%), która wymaga redukcji dawki pazopanibu [23, 24]. Dlatego z dużą ostrożnością należy włączać do leczenia chorych ze schorzeniami wątroby. Pozostałe działania niepożądane były podobne lub rzadsze od innych inhibitorów kinaz tyrozynowych, co potwierdziły wskaźniki jakości życia nieodbiegające istotnie od grupy placebo. W 2012 roku przedstawiono wyniki badania typu *non-inferiority* COMPARZ, mającego na celu ustalenie, czy pazopanib nie jest znamienne gorszy niż sunitinib i czy te dwa leki różnią się pod względem profilu bezpieczeństwa. Badanie COMPARZ zakładało maksymalną dopuszczalną różnicę w odniesieniu do PFS na poziomie 25% (górną granicą przedziału ufności mniejsza niż 1,25). Do badania włączono 1100 chorych, którzy w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do jednej z grup: otrzymującej pazopanib lub sunitinib. W grupie chorych leczonych pazopanibem obserwowano większy odsetek obiektywnych odpowiedzi — 31% w porównaniu z 25% ($p = 0,032$) oraz porównywalną medianę czasu wolnego od

progresji choroby 8,4 miesiąca w porównaniu z 9,5 miesiąca. Analiza PFS w populacji *intent-to-treat* wykazała, że pazopanib nie był gorszy od sunitinibu; w populacji zgodnej z protokołem badania górna granica przedziału ufności nie spełniła założonego kryterium $< 1,25$ (HR dla PFS = 1,07; przy 95% CI: 0,91 do 1,25). W analizie etapowej nie stwierdzono istotnej różnicy w czasie przeżycia całkowitego pomiędzy pazopanibem i sunitinibem, odpowiednio 28,4 miesiąca w porównaniu z 29,3 miesiąca. Natomiast względne ryzyko częstości występowania działań niepożądanych było znacząco mniejsze w grupie chorych leczonych pazopanibem. Poza hepatotokycznością odsetek innych działań niepożądanych był niższy w grupie chorych leczonych pazopanibem [24]. Kolejnym badaniem przedstawiającym lepszą tolerancję leczenia pazopanibem w porównaniu z sunitinibem jest badanie PISCES, do którego włączono 169 chorych (ryc. 1).

W tym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym z randomizacją chorzy zostali podzieleni na dwie grupy: w pierwszym etapie jedna grupa otrzymała sunitinib, a druga pazopanib, by w drugim etapie przyjmowanie leków zamieniono. Na tym etapie badania w przypadku braku radiologicznych cech progresji choroby nowotworowej chorzy dowolnie mogli zdecydować o wyborze leku, który chcieliby kontynuować. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania były preferencje pacjenta dotyczące leków zastosowanych w badaniu PISCES. Okazało się, że 70% chorych wybrało pazopanib, 22% sunitinib, a 8% nie wykazało preferencji ($p < 0,001$); podobnie preferencje lekarzy związane były z leczeniem pazopanibem odpowiednio 61%, 22%, 17%. Preferencje lekarzy są niezwykle istotne, ponieważ uwzględniają również takie objawy niepożądane, które nie są zauważane przez pacjentów jako ważne [25]. Wyniki

tych dwóch badań potwierdzają podobną — w porównaniu z sunitinibem — skuteczność pazopanibu przy lepszej tolerancji, która wynika z mniejszego odsetka ciężkich działań niepożądanych oraz korzystniejszego profilu toksyczności. Zarówno sunitinib, jak i pazopanib są lekami równoważącymi, jednak o odmiennym profilu toksyczności.

Redukcję toksyczności związanej z leczeniem sunitinibem — przy prawdopodobnym zachowaniu skuteczności leku porównywalnej do badania rejestracyjnego — można osiągnąć poprzez stosowanie sunitinibu wg alternatywnego schematu podawania, w rytmie: dwa tygodnie podawania leku z następową tygodniową przerwą (2 tygodnie leczenia/1 tydzień przerwy). Wyniki tego jednoramiennego, jednośrodkowego badania przeprowadzonego na niewielkiej grupie chorych (31 chorych) muszą zostać potwierdzone w badaniu porównawczym do standardowego dawkowania z doborem losowym chorych [26].

W populacji pacjentów leczonych mamy chorych z różnymi schorzeniami współistniejącymi: m.in. chorobami metabolicznymi, chorobami układu krążenia. Mając do dyspozycji leki o podobnej skuteczności, lekarz powinien dostosować terapię indywidualnie w oparciu o profil toksyczności leku oraz o „profil chorego”.

Rak jasnokomórkowy

Kategoria chorych o niekorzystnym rokowaniu

Mediana czasu przeżycia chorych w tej grupie jest bardzo krótka i wynosi niespełna 4 miesiące. Jedynym lekiem, który wykazał aktywność w tej grupie chorych, powodując wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, jest temsirolimus. Temsirolimus należy do grupy leków selektywnie hamujących kinazę mTOR. Lek ten należy do leków fazowo specyficznych, działających głównie w fazie G1 podziału komórki. Temsirolimus łączy się z wewnątrzkomórkowym białkiem oznaczonym symbolem FKBP-12, czego efektem jest zahamowanie aktywności kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC 1), biorącej udział w podziale komórek. Skuteczność temsirolimusu została potwierdzona wielośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy III z udziałem chorych na zaawansowanego raka nerki wcześniej nieleczonych, z co najmniej trzema spośród sześciu niekorzystnych czynników prognostycznych. Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do trzech ramion leczenia: interferon alfa-2a w monoterapii, temsirolimus w monoterapii, leczenie skojarzone temsirolimusem i interferonem α . W grupie chorych leczonych monoterapią temsirolimusem uzyskano zwiększenie mediany czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z grupą chorych leczonych monoterapią interferonem α (10,9 miesiąca w porównaniu z 7,3 miesiąca; $p = 0,008$) oraz mediany czasu wolnego od progresji choroby (3,8 miesiąca w porównaniu z 1,9 miesiąca $p < 0,001$). Nie uzyskano różnic znamiennej statystycznych pomiędzy grupą chorych poddanych leczeniu skojarzonemu i grupą

chorych leczonych monoterapią interferonem α w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (8,4 miesiąca w porównaniu z 7,3 miesiąca $p = 0,70$). Częstość obiektywnych odpowiedzi i stabilizacji choroby była wyższa w grupie chorych leczonych monoterapią temsirolimusem (32,1%) lub poddanych leczeniu skojarzonemu (28,1%) w porównaniu z grupą chorych leczonych jedynie interferonem α (15,5%) (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,002$). Na uwagę zasługuje fakt, że skuteczność leku nie była związana z nefrektomią [27]. W Polsce temsirolimus zarejestrowany jest w pierwszym rzucie do leczenia chorych na zaawansowanego raka nerki (wszystkie typy histopatologiczne), u których występują co najmniej trzy spośród sześciu prognostycznych czynników ryzyka.

Do chwili obecnej nie ma wskazań refundacyjnych, mimo że dla tej grupy chorych nie ma żadnego innego zalecanego leku. Nie ma uzasadnienia stosowanie w tej grupie chorych cytokin, natomiast wyniki badań rozszerzonego dostępu wskazują, iż leczenie sunitinibem i sorafenibem w tej grupie chorych daje korzyści. Dlatego sunitinib może być rozważany jako wariant leczenia, np. u chorych z czynnikami ryzyka, a także z histopatologią inną niż rak jasnokomórkowy.

Rak o innej histologii niż jasnokomórkowa (papilarny, chromofobny)

Na podstawie badań rozszerzonego dostępu przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Europie jedną z opcji terapeutycznych stanowi sorafenib [28, 29], inne możliwości obejmują sunitinib [30] oraz temsirolimus [27]. Zgodnie z zaleceniami ESMO 2012 chorzy z innym niż jasnokomórkowy podtyp raka w pierwszej kolejności powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych i jest to w tej grupie chorych postępowanie standardowe, natomiast w przypadku braku dostępu do badań klinicznych alternatywną opcją terapeutyczną jest zastosowanie ww. leków [29]. Wyjątek stanowi grupa chorych na raka papilarnego typu I i II o korzystnym lub pośrednim rokowaniu, w której pewną aktywność wykazał ewerolimus (w analizie cząstkowej badania RAPTOR czas wolny od progresji choroby wyniósł 7,3 miesiąca) w pierwszej linii leczenia. Jednak na chwilę obecną ewerolimus nie został zarejestrowany w tym wskazaniu, ani też nie dysponujemy ostatecznymi wynikami tego badania [31].

Wnioski

W pierwszej linii leczenia chorych z podtypem raka jasnokomórkowego, w grupie o korzystnym lub pośrednim rokowaniu jedną z opcji terapeutycznych mogłaby być skojarzona immunoterapia (interferon α + bewacyzumab), chociaż musimy pamiętać o negatywnych wynikach obydwu badań III fazy w odniesieniu do głównego punktu końcowego, jakim był OS. Monoterapia interferonem zare-

zerwowana jest wyłącznie dla bardzo wąskiej grupy chorych — grupy chorych o korzystnym rokowaniu, z przerzutami ograniczonymi do płuc i/lub tkanek miękkich. W przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności immunoterapii zarówno sunitinib jak i pazopanib są lekami równoważącymi, jednak o odmiennym profilu toksyczności. Mniejszą toksyczność posiada pazopanib. W populacji pacjentów leczonych są grupy z różnymi obciążeniami — chorobami metabolicznymi, chorobami układu krążenia, czy też chorzy w różnym wieku biologicznym. Lekarz może dostosować terapię indywidualnie. W grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu lekiem z wyboru jest temsirolimus lub leki stosowane w badaniach klinicznych. Chorzy z innym niż jasnokomórkowy podtyp raka powinni być w pierwszej kolejności leczeni w ramach badań klinicznych, natomiast w przypadku braku dostępu można rozważyć sorafenib, sunitinib lub temsirolimus oraz ewerolimus dla podtypu papilarnego raka nerki.

W przypadku pojawienia się nieakceptowanej toksyczności w trakcie leczenia określonym lekiem zasadne wydaje się zastosowanie innego preparatu z danej linii (np. zamiennie sunitinib/pazopanib).

III. Druga linia leczenia rozsialego raka nerki

Rak jasnokomórkowy

Grupa chorych o korzystnym lub pośrednim rokowaniu

Niepowodzenie leczenia cytokinami w pierwszej linii

Leczenie ukierunkowane molekularnie — sorafenib

Sorafenib jest lekiem ukierunkowanym molekularnie do leczenia rozsialego raka nerki. Podobnie jak poprzednie leki należy on do grupy tzw. inhibitorów wielokinazowych, działających na receptorowe kinazy tyrozynowe, ale również na wewnątrzkomórkowe drogi przekazywania sygnału, czego efektem jest hamowanie proliferacji oraz angiogenezy, a tym samym i rozwoju nowotworu. Cel molekularny sorafenibu obejmuje m.in.: kinazę Raf-1 (zmutowane i niezmutowane formy *B-Raf*), receptory kinaz VEGFR-1,2,3, receptory kinaz PDGFR- α i - β , receptor czynnika wzrostu fibroblastów FGFR-1, FLT-3 (kinaza tyrozynowa podobna do Fms-3), receptor błonowy dla czynnika wzrostu komórek macierzystych c-KIT, protoonkogen RET (glejakopochodny czynnik neurotroficzny) [32]. Skuteczność sorafenibu została potwierdzona randomizowanym badaniem klinicznym fazy III (TARGET). Sorafenib w porównaniu z placebo powodował znamienne zwiększenie mediany czasu do progresji choroby — 5,5 w porównaniu z 2,8 miesiąca ($p < 0,000001$) [33]. Końcowa analiza wyników z oceną danych dotyczących chorych z grupy placebo, którzy po „odślepieniu” otrzymali sorafenib, pozwoliła na wykazanie znamiennej statystycznie poprawy OS chorych leczonych sorafenibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (17,8 miesiąca w porównaniu z 14,3 miesiąca, $p = 0,029$) [34]. Głównym

wskazaniem do stosowania sorafenibu w raku nerki jest nieskuteczność lub nietolerancja immunoterapii.

Leczenie ukierunkowane molekularnie — pazopanib

W przedstawionym wcześniej badaniu fazy III pazopanib okazał się także skuteczny w grupie chorych, którzy wcześniej otrzymali leczenie cytokinami (46% chorych w badaniu). Zastosowanie pazopanibu w II linii leczenia po uprzednim leczeniu cytokinami spowodowało znamienne zwiększenie mediany czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z grupą otrzymującą placebo: 7,4 miesiąca w porównaniu z 4,2 miesiąca ($p < 0,001$) oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi: odpowiednio 29% oraz 3% [23].

Niepowodzenie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych w pierwszej linii lub niepowodzenie leczenia cytokinami w pierwszej linii i inhibitorami kinaz tyrozynowych w drugiej linii

Leczenie ukierunkowane molekularnie — ewerolimus

Ewerolimus podobnie jak temsirolimus należy do grupy inhibitorów szlaku mTOR. Łączy się z wewnątrzkomórkowym białkiem FKBP-12, czego efektem jest zahamowanie aktywności kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC 1), biorącej udział m. in. w podziale komórek czy translacji czynników transkrypcyjnych (HIF-1 α i HIF-2 α) związanych z adaptacją komórki nowotworowej do hipoksji oraz produkcji czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF). Ostatecznym efektem działania ewerolimusu jest zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych oraz angiogenezy [35, 36]. Skuteczność ewerolimusu jako kolejnej linii leczenia została potwierdzona badaniem klinicznym III fazy. Uprzednie leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych obejmowało sorafenib (28% chorych), sunitinib (46% chorych) oraz sunitinib i sorafenib (26% chorych). Zastosowanie ewerolimusu w porównaniu z grupą placebo znamienne zwiększyło medianę czasu wolnego od progresji choroby: 4,9 miesiąca w porównaniu z 1,9 miesiąca ($p < 0,0001$) [37]. Na podstawie analizy podgrup stwierdzono, że najdłuższą medianę czasu wolnego od progresji choroby osiągnięto w podgrupie chorych uprzednio leczonych tylko jednym inhibitorem kinaz tyrozynowych w porównaniu z podgrupą chorych leczonych dwoma lekami: 5,4 miesiąca w porównaniu z 4,0 miesiąca. W wyniku możliwości przejścia chorych z grupy placebo do grupy leczonej ewerolimusem (większość chorych) najprawdopodobniej nie udało się wykazać istotności statystycznej w zakresie przeżywalności ogólnej [37]. Stosowanie inhibitorów mTOR wiąże się z typowymi dla tej grupy działaniami niepożądanymi: zaburzeniami gospodarki lipidowej, zaburzeniami gospodarki węglanowej, infekcjami, nieswoistym zapaleniem płuc oraz zaburzeniami hematologicznymi [38]. W celu określenia właściwej sekwencji leków przeprowadzono randomizowane badanie II fazy — RECORD 3.

Chorych w liczbie 471 podzielono w stosunku 1:1 na dwie grupy, z których jedna w pierwszej linii otrzymała sunitinib, a druga ewerolimus. Po progresji choroby pierwsza grupa otrzymała ewerolimus, a druga — sunitinib. Czas wolny od progresji choroby w grupie ewerolimus→sunitinib w porównaniu z grupą sunitinib→ewerolimus wyniósł odpowiednio 21,1 miesiąca w porównaniu z 25,7 miesiąca ($p = 0,116$), a czas całkowitego przeżycia — 22,4 miesiąca w porównaniu z 32,0 miesiąca, ale bez uzyskania istotności statystycznej [39]. Wydaje się, na podstawie obserwowanego trendu w tym badaniu, że sekwencją leczenia optymalną jest sunitinib w pierwszej, natomiast ewerolimus w drugiej lub kolejnej linii leczenia (zgodnie z wynikami badań klinicznych aktytynibu/sorafenibu w III linii leczenia).

Niepowodzenie leczenia cytokinami lub inhibitorami kinaz tyrozynowych w pierwszej linii

Leczenie ukierunkowane molekularnie — aktytynib

Aktytynib jest silnym (silniejszy 50–450 razy od inhibitorów VEGFR dotychczas stosowanych) i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń VEGFR-1,2,3, płytkopochodnego czynnika wzrostu PDGRF- β oraz c-KIT. Do randomizowanego badania klinicznego III fazy (723 chorych) włączono chorych, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po leczeniu pierwszej linii: 53,8% — otrzymało wcześniej sunitinib, 34,7% — terapię zawierającą cytokiny, 8,2% — terapię zawierającą bewacyzumab, 3,3% — terapię temsirolimusem. Chorych losowo przydzielono do dwóch grup w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej aktytynib lub sorafenib. W całej populacji chorych stwierdzono statycznie znamienne korzyści po zastosowaniu aktytynibu w porównaniu z sorafenibem w zakresie mediany czasu wolnego od progresji choroby (6,7 miesiąca w porównaniu z 4,7 miesiąca ($p < 0,0001$)). W analizie podgrup mediana czasu wolnego od progresji choroby była znamienne większa w grupie chorych leczonych aktytynibem w porównaniu z grupą chorych leczonych sorafenibem u chorych otrzymujących w pierwszej linii leczenia cytokiny (12,1 w porównaniu z 6,5 miesiąca; $p < 0,0001$) oraz sunitinib (4,8 w porównaniu z 3,4 miesiąca; $p = 0,01$). W podgrupie chorych leczonych uprzednio bewacyzumabem lub temsirolimusem nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w PFS pomiędzy badanymi grupami chorych. Obserwowane objawy niepożądane związane z leczeniem aktytynibem to: biegunka, osłabienie oraz nadciśnienie tętnicze [40]. Pomimo różnic w zakresie PFS, przeżycia całkowite nie różniły się pomiędzy aktytynibem i sorafenibem zarówno w całej populacji badania, jak i u pacjentów leczonych uprzednio cytokinami oraz sunitinibem: odpowiednio 20,1 miesiąca w porównaniu z 19,2 miesiąca ($p = 0,374$), 29,4 miesiąca w porównaniu z 27,8 miesiąca ($p = 0,144$), 15,2 miesiąca w porównaniu z 16,5 miesiąca ($p = 0,490$) [41]. Na podstawie opisanych wyników badań

można stwierdzić, że aktytynib mógłby być opcją terapeutyczną dla chorych uprzednio leczonych sunitinibem lub cytokinami (przewaga czasu do progresji choroby).

IV. Druga linia leczenia rozsialego raka nerki.

Inny niż jasnokomórkowy podtyp raka.

Grupa chorych o niekorzystnym rokowaniu

Leczenie wyłącznie w ramach badań klinicznych

Druga linia leczenia rozsialego raka nerki

Wnioski

Druga linia leczenia chorych o korzystnym lub pośrednim rokowaniu, którzy w pierwszej linii otrzymali leczenie cytokinami, obejmuje trzy możliwości: pazopanib, aktytynib oraz sorafenib. W pierwszej kolejności w tej grupie można rozważyć pazopanib, który — wydaje się — ma lepszą tolerancję leczenia, a w przypadku przeciwwskazań do jego zastosowania (nadwrażliwość, istotne schorzenia wątroby) — sorafenib lub aktytynib bez wskazania preferencji. Mimo że aktytynib ma przewagę w zakresie czasu wolnego od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego pozostaje porównywalny.

Problemem pozostaje wybór leku po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych w pierwszej linii leczenia. Tutaj mamy do wyboru ewerolimus (po sunitinibie, sorafenibie lub pazopanibie) lub aktytynib/sorafenib (po sunitinibie — na miarę wiedzy obecnej). Decyzja terapeutyczna powinna zostać podjęta zależnie od profilu toksyczności leków oraz współistniejących u pacjentów schorzeń. Nie mamy bezpośredniego porównania ewerolimusu i aktytynibu, nie mamy wiedzy o tym, który z nich mógłby być korzystniejszy w tej grupie chorych, ale mamy dane z pośredniego porównania badań rejestracyjnych. W badaniu AXIS dopuszczalna była eskalacja dawki w przypadku dobrej kontroli ciśnienia tętniczego, natomiast w badaniu RECORD-1 nie dopuszczono eskalacji dawki. Chorzy włączeni do badania z aktytynibem mogli otrzymać tylko jedną linię leczenia (sunitinib, cytokiny, bewacyzumab, temsirolimus), natomiast chorzy leczeni ewerolimusem otrzymywali nawet kilka linii leczenia, w tym aż dwie linie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (sunitinib i sorafenib). W badaniu AXIS czas wolny od progresji chorych uprzednio leczonych sunitinibem wyniósł 4,8 miesiąca, natomiast w badaniu RECORD-1 był nieco dłuższy po zastosowaniu tylko jednej linii inhibitorów kinaz tyrozynowych (sunitinib lub sorafenib) i wyniósł 5,4 miesiąca. Leczenie aktytynibem wiązało się z przerwami w jego stosowaniu u 77% chorych i redukcji dawki u 31% chorych, natomiast w przypadku ewerolimusu — odpowiednio u 35% oraz u 7% chorych. W badaniu RECORD-1 ewerolimus przedłużył czas ostatecznego pogorszenia sprawności wg skali Karnofskiego, podczas gdy w 28 dniu obserwacji po zakończeniu leczenia

aktywnościem zaobserwowano poprawę jakości życia (FKSI-15) [42]. Wydaje się więc, że w II linii opcją terapeutyczną mogą być inhibitory kinaz tyrozynowych, natomiast leczenie inhibitorem mTOR można rozważyć w II lub III linii leczenia.

V. Kolejne linie leczenia rozlanego raka nerki

Wszystkie typy histologiczne raka

Wszystkie grupy chorych

Leczenie w ramach badań klinicznych

Zastosowanie sekwencyjne inhibitorów kinaz tyrozynowych

Seqwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych w przyszłości może stać się standardem postępowania w przypadku stwierdzenia progresji choroby nowotworowej w trakcie uprzednio prowadzonego leczenia lub w przypadku jego nietolerancji. Jedną z opcji leczenia sekwencyjnego może być stosowanie TKI — sunitinibu i sorafenibu. Ukazały się dane sugerujące brak krzyżowej oporności obu leków, ale informacje pochodziły z opisu stosunkowo niewielkich liczebnie grup chorych otrzymujących kolejno oba inhibitory, analiz retrospektywnych lub modelu leczenia sekwencyjnego (zsumowanie median uzyskanych w różnych badaniach z użyciem sunitinibu i sorafenibu). Wspomniane obserwacje nie stanowią w chwili obecnej podstawy do stosowania w praktyce klinicznej takiej sekwencji leków [43, 44], natomiast stały się przesłanką do przeprowadzenia badania prospektywnego z doбором losowym chorych: „A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC).” Wyniki tego badania zaprezentowano w 2014 roku podczas „Genitourinary Cancers Symposium”. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupą chorych leczonych sorafenibem w pierwszej i sunitinibem w drugiej linii w porównaniu z odwrotną sekwencją stosowanych leków w zakresie całkowitego czasu wolnego od progresji choroby (Total-PFS, HR=1,01; $p = 0,54$) czy OS (HR = 0,997; $p = 0,49$) [45]. Pośrednim dowodem na skuteczność podawania inhibitorów TKI w sekwencji np.: TKI-TKI- mTOR jest badanie AXIS [40, 41].

Nowe leki

Z uwagi na model leczenia sekwencyjnego w raku nerki celowym jest poszukiwanie nowych terapii ukierunkowanych molekularnie. Jednym z takich leków jest dowitinib (nowy inhibitor kinaz tyrozynowych receptorów 1–3 dla VEGF, PDGFR α i β , FGFR 1 i 3 (*fibroblast growth factor receptor*), FLT3 oraz c-KIT), który wykazał się aktywnością w badaniu fazy II u chorych uprzednio leczonych terapią antyangiogenną i inhibitorami mTOR. W tej grupie uzyskano czas wolny od progresji choroby 6,1 miesiąca i czas całkowitego przeżycia 10,2 miesiąca [46]. Na tej podstawie przeprowadzono badanie fazy III porównujące dowitinib

i sorafenib. Schemat badania dopuszczał tylko jedną terapię anty-VEGF i tylko jedną terapię inhibitorem m-TOR w chorobie przerzutowej, natomiast leczenie cytokinami było możliwe w terapii adiuwantowej [47]. Rekrutacja w badaniu została zakończona, natomiast nie opublikowano wyników tego badania. Zostały jedynie przedstawione wyniki w formie plakatu na zjeździe ECCO/ESMO 2013, gdzie czas wolny od progresji choroby i czas przeżycia całkowitego był identyczny w obydwu grupach chorych: leczonych sorafenibem i dowitinibem — odpowiednio 3,6 i 3,7 miesiąca ($p = 0,063$) oraz 11,0 i 11,1 miesiąca ($p = 0,357$) [48].

Kolejnym lekiem, który wykazał aktywność w raku nerki, jest selektywny inhibitor kinaz tyrozynowych — tiwozanib. Cel molekularny obejmuje jedynie kinazy tyrozynowe receptorów 1–3 dla VEGF. W badaniu klinicznym III fazy (517 chorych) porównano skuteczność tiwozanibu w porównaniu z sorafenibem w pierwszej linii leczenia rozlanego raka nerki. Kryteria włączenia dopuszczały tylko jedną linię leczenia, ale wyłączając terapię antyangiogenną i terapię inhibitorami mTOR. Tiwozanib w porównaniu z sorafenibem znamienne zwiększył medianę czasu wolnego od progresji choroby w całej populacji chorych: 11,9 miesiąca w porównaniu z 9,1 miesiąca ($p = 0,042$), natomiast odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł odpowiednio 33% i 23% ($p = 0,014$). 61% chorych, u których wystąpiła progresja podczas leczenia sorafenibem, otrzymało leczenie tiwozanibem. Czas całkowitego przeżycia wykazał nieznamienne statystycznie korzyść na rzecz grupy chorych leczonych sorafenibem w porównaniu z grupą chorych leczonych tiwozanibem: odpowiednio 29,3 miesiąca w porównaniu z 28,8 miesiąca ($p = 0,105$). Obserwowane objawy niepożądane związane z leczeniem tiwozanibem obejmowały: nadciśnienie tętnicze, biegunkę oraz dysfonię [49]. Podsumowując, zarówno sorafenib, jak i tiwozanib mogą stać się kolejnymi lekami zarejestrowanymi do leczenia raka nerki w pierwszej linii leczenia lub po niepowodzeniu leczenia cytokinami (tiwozanib wprawdzie wykazał wyższość w zakresie czasu do progresji choroby, ale z kolei czas całkowitego przeżycia był porównywalny w obu grupach, a nawet nieco dłuższy w grupie chorych leczonych sorafenibem).

Chorzy z wolną progresją choroby

Grupa chorych z tzw. wolną progresją choroby jest to grupa, w której progresja choroby wydaje się być spowolniona na skutek stosowanej terapii. W badaniach obrazowych obserwuje się nieznaczny wzrost zmian mierzalnych i/lub niemierzalnych, czyli tzw. nieistotną progresję choroby, np. wzrost zmian o 1 mm w kolejnych, kontrolnych badaniach obrazowych. W tej grupie chorych zmianę leczenia (wdrożenie kolejnej linii) powinno się rozważać bardzo ostrożnie i nie musi ona być bezwzględnie konieczna, pod warunkiem, że nie zostaną spełnione kryteria progresji choroby wg skali RECIST i/lub kryteriów Choi [50]. Koncepcja

z wolną progresją jest opinią niektórych ekspertów i oparta jest wyłącznie na praktyce klinicznej.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Ocena RECIST, aczkolwiek niezbyt klarowna w terapiach celowanych, u niektórych chorych może prowadzić do nieuzasadnionego odstąpienia od leczenia. Dlatego odpowiedź na leczenie wg skali RECIST powinna być oceniana bardzo uważnie przez doświadczonego radiologa, zwłaszcza jeśli chodzi o różnicowanie pomiędzy progresją a stabilizacją choroby. W początkowym okresie leczenia może dochodzić do zmiany gęstości zmian nowotworowych i ich ujawniania się lub powiększania zmian istniejących w kontrolnych badaniach obrazowych (np. TK), co niekoniecznie musi być wyrazem progresji choroby, ale odpowiedzi na leczenie. W przypadkach niejednoznacznych (np. wzrost najdłuższego wymiaru ocenianej zmiany przy jednoczesnej martwicy) powinna być możliwość zastosowania oceny odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria Choi jako badania uzupełniającego (rozstrzygającego).

VI. Podsumowanie

Rak nerki należy do wąskiej grupy nowotworów litych, w której nastąpił ogromny rozwój leczenia systemowego. Pomimo to chorych w IV stopniu zaawansowania nie można wyleczyć, dlatego kierunek badań został zogniskowany na kontrolę choroby nowotworowej i to stało się podstawą do powstania idei leczenia sekwencyjnego. Z drugiej strony rozwój biologii molekularnej umożliwił poznanie części mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie nowotworu, a tym samym pozwolił na stworzenie skutecznych terapii „celowanych”, które potrafią kontrolować chorobę i tym samym spowodowały podwojenie, a nawet potrojenie mediany czasu przeżycia całkowitego. Stało się to za sprawą nowych terapii ukierunkowanych molekularnie. Wiedza na temat nowych leków ulega dynamicznemu rozwojowi i wymaga nieustannego śledzenia publikowanych badań oraz weryfikowania aktualnych zaleceń. Celem niniejszego opracowania było uporządkowanie i określenie miejsca poszczególnych leków w terapii sekwencyjnej raka nerki w świetle najnowszej wiedzy przedstawionej podczas międzynarodowego sympozjum naukowego „Rozsiany rak nerkowokomórkowy — współczesne wyzwania w terapiach celowanych”.

Nie można zapominać o innym wartościowym postępowaniu, jakim jest niewątpliwie kierowanie chorych do badań klinicznych, z tym jednak zastrzeżeniem i świadomością, że w ten sposób możemy uniemożliwić dalsze leczenie chorych w ramach tzw. programów lekowych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia, bowiem w ich projektowaniu nie przewidziano takiej formy terapii chorych.

Oprócz leczenia systemowego szczególną rolę w tym stopniu zaawansowania odgrywa leczenie chirurgiczne,

także zmian przerzutowych, które oprócz leczenia systemowego jest wartościowym postępowaniem. Leczenie chirurgiczne i systemowe powinno się odbywać w ośrodkach posiadających doświadczenie oraz przygotowanych do stosowania metod leczniczych w oparciu o charakterystykę chorych, istniejące istotne schorzenia współwystępujące oraz potencjalne objawy uboczne stosowanych terapii.

Nie powinno się zapominać także o starannym leczeniu objawowym na każdym etapie choroby nowotworowej. Obejmuje ono m.in. leczenie przeciwbólowe (farmakologiczne, paliatywną radioterapię w przypadku zmian w kościach), leczenie zespołu wyniszczenia nowotworowego, leczenie objawów choroby i objawów niepożądanych leczenia (np. nudności, wymioty, brak apetytu, zaparcia, suchość w jamie ustnej, obrzęki obwodowe, osłabienie, zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne, powikłania hematologiczne) czy opiekę psychoonkologiczną (leczenie zaburzeń dezadaptacyjnych czy zaburzeń neuropsychiatrycznych).

Konflikt interesu: nie zgłoszono

Dr hab. n. med. Rafał Stec

Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
ul. Szaserów 128, 01–141 Warszawa
e-mail: drrafals@wp.pl

Otrzymało: 7 kwietnia 2014 r.

Przyjęto do druku: 20 sierpnia 2014 r.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Rejestracja nowotworów złośliwych w Polsce. Zasady i metody*. Warszawa: Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 2007.
2. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 2012.
3. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH i wsp. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454–463.
4. Skoneczna I. Epidemiologia raka nerki. W: *Rak nerki — współczesna diagnostyka i terapia*. Szczylik C, Wcisło G (red.). Warszawa: Termedia; 2010: 17–22.
5. Costa LJ, Drabkin HA. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *Oncologist* 2007; 12: 1404–1415.
6. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma — molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 2007; 356: 185–187.
7. Kozłowski W, Cierniak S, Waśniewska D. Współczesna diagnostyka patomorfologiczna raka nerki. W: *Rak nerki — współczesna diagnostyka i terapia*, Szczylik C, Wcisło G (red.). Warszawa: Termedia; 2010: 57–70.
8. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA 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.
9. Zieliński H. Embolizacja tętnicy nerkowej. *Współ Onkol* 2004; 8: 4 (203).
10. Rosenberg SA, Yang JC, White DE i wsp. Durability of complete response in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg* 1998; 228: 307–319.
11. Interferon-alpha and survivals in metastatic renal cell carcinoma: early results of randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 14–17.

12. Negrier S, Perol D, Ravaud A i wsp. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 110: 2468–2477.
13. Coppin C, Proszolt R, Awa A i wsp. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; 1:CD001425.
14. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R i wsp. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071–1076.
15. Yang JC, Haworth L, Sherry RM 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.
16. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P i wsp. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
17. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S i wsp. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2144–2150.
18. Rini BI, Halabi S, Rosenber JE i wsp. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5422–5428.
19. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE i wsp. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2137–2143.
20. Melichar B, Bracarda S, Matveev V i wsp. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon- α 2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLIN. *Ann Oncol* 2013; 24: 2396–2402.
21. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i wsp. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i wsp. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584–3590.
23. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J i wsp. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–1068.
24. Motzer R, Hutson T, Reeves J I i wsp. Randomised, open label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC); Results of the COMPARZ trial. Presented at ESMO 2012, abstract LBA8_PR.
25. Escudier B, Camillo Porta, Petri Bono i wsp. ASCO 2012 oral presentation; abstract 4502.
26. Neri B, Vannini A, Bruglia M i wsp. Biweekly sunitinib regimen reduces toxicity and retains efficacy in metastatic renal cell carcinoma: a single-center experience with 31 patients. *Int J Urol* 2013; 20: 478–483.
27. Hudes G, Carducci M, Tomczak P i wsp. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.
28. Knox J i wsp. Prezentacja na kongresie ASCO 2007.
29. Beck J i wsp. Prezentacja na kongresie ECCO 2007.
30. Escudier B, Eisen T, Porta C i wsp. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Supl 7): vii65–vii71.
31. Escudier B, Bracarda S, Maroto JP i wsp. Open-label phase II trial of first-line everolimus monotherapy in patients with advanced papillary renal cell carcinoma: RAPTOR interim analysis; presented at the 37th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2012; Vienna, Austria, abst. no 798PD.
32. McKeage K, Wagstaff AJ. Sorafenib: in advanced renal cancer. *Drugs* 2007, 67: 475–483.
33. Escudier B, Eisen T, Stadler WM i wsp. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.
34. Escudier B, Eisen T, Stadler WM i wsp. Sorafenib for treatment renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3312–3318.
35. Wysocki PJ. mTOR in renal cell cancer: modulator of tumor biology and therapeutic target. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9: 231–241.
36. Lane HA, Wood JM, McSheehy PM i wsp. mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) has antiangiogenic/vascular properties distinct from a VEGFR tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1612–1622.
37. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S i wsp. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
38. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ i wsp. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012; 48: 333–339.
39. Motzer R J i wsp. RECORD-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) conference 2013; abstract no. 4504.
40. Rini BI, Escudier B, Tomczak P i wsp. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2011; 378: 1931–1939.
41. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P i wsp. Axitinib vs Sorafenib for advanced renal cell carcinoma: phase III overall survival results and analysis of prognostic factors. Presented at the 37th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2012; Vienna, Austria, abst. no 1390.
42. Calvo E, Ravaud A, Bellmunt J. What is the optimal therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGFr-TKI. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 366–374.
43. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A i wsp. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182: 29–34.
44. Escudier B, Goupil MG, Massard C i wsp. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115 (Suppl. 10): 2321–2326.
45. Michel MS, Vervenne W, de Santis M i wsp. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 2014; 32, (Suppl. 4) abstr. 393.
46. Angevin E, Grünwald V, Ravaud A. A phase II study of dovitinib (TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). ASCO. *J Clin Oncol* 2011; 29, 15 suppl. 2011: 4551.
47. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01223027>.
48. ESMO @ ECC 2013: Similar phase III results reported for dovitinib vs. sorafenib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. Abstract E17-7035) at the 17th ECCO — 38th ESMO — 32nd ESTRO September/October, 2013.
49. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T i wsp. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3791–3799.
50. Escudier B, Szczylik C, Porta C i wsp. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: experts consensus. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 327–337.