

Szanowni Państwo, Drogi Czytelniczki i Czytelnicy,

Przypadki kliniczne zaprezentowane w niniejszym suplemencie czasopisma *Onkologia w Praktyce Klinicznej* są dowodem na to, jak wiele zmieniło się w leczeniu uogólnionego raka nerki (RCC) w ciągu ostatniej dekady. Z ponad 40 nadesłanych opisów przypadków wybraliśmy 17 takich, które naszym zdaniem najlepiej obrazowały możliwość długotrwałego, skutecznego leczenia chorych na zaawansowanego RCC. Ogromny postęp, jaki osiągnięto w ostatnim ćwierćwieczu w dziedzinie biologii molekularnej i biotechnologii, umożliwił określenie istotnych dla wzrostu i progresji guzów nowotworowych procesów, które stały się potencjalnymi celami terapeutycznymi. W ciągu kilku lat obok immunoterapii (leczenia toksycznego i charakteryzującego się ograniczoną skutecznością) pojawiły się leki o działaniu antyangiogennym oraz inhibitory kinazy mTOR. Wprowadzenie inhibitorów kinaz tyrozynowych receptorów błonowych (TKI) do leczenia zaawansowanego RCC w pierwszej lub drugiej linii leczenia wyraźnie poprawiło rokowanie chorych, umożliwiając przede wszystkim znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS). Pojawienie się skutecznych leków ukierunkowanych molekularnie praktycznie zmarginalizowało rolę immunoterapii interferonem, którego zastosowanie w tej chwili można rozważać jedynie w przypadku chorych należących do grupy korzystnego rokowania (wg MSKCC), u których przerzuty ograniczone są do płuc. Inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib i pazopanib) mogą być stosowane w pierwszej linii leczenia u chorych z korzystnym i pośrednim rokowaniem, jednak tylko sunitynib ma aktualnie pozytywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w tym wskazaniu. U chorych z niekorzystnym rokowaniem jedynym aktywnym lekiem jest temsirolimus (inhibitor mTOR), jednak nie uzyskał on pozytywnej rekomendacji AOTM. W drugiej linii leczenia u chorych poddawanych wcześniej immunoterapii wykazano podobną skuteczność TKI (sorafenibu i pazopanibu), jednak tylko ten pierwszy jest rekomendowany przez AOTM. Ponieważ mechanizm działania leków ukierunkowanych molekularnie jest cytostatyczny, a nie cytotoksyczny, umożliwiają one wyłącznie spowolnienie postępu procesu nowotworowego bez szans na całkowite wyleczenie. Z tego też powodu progresja choroby następująca w wyniku wytworzenia oporności na TKI jest zjawiskiem nieuniknionym, które ostatecznie dotyczy wszystkich chorych na RCC.

W celu wydłużenia przeżycia chorych na RCC rozważa się możliwość sekwencyjnego stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych. Koncepcja ta oparta jest na istnieniu różnic w działaniu poszczególnych TKI (typy hamowanych kinaz i moc ich hamowania). Analizy retrospektywne wydają się potwierdzać słuszność takiego założenia, jednak ostatecznie wytworzenie całkowitej oporności na TKI jest nieuniknione. Istnieje wiele potencjalnych mechanizmów warunkujących oporność na TKI, jednak w zdecydowanej większości ich konsekwencją jest aktywacja wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych niezależnie od statusu receptora. Kinaza mTOR jest kluczowym elementem przekąźnikowym przetwarzającym sygnały od receptorów błonowych stymulowanych czynnikami wzrostu, który bezpośrednio aktywuje wysokoenergetyczne procesy komórkowe, takie jak proliferacja, synteza białek, czy modyfikacja cytoszkieletu. W komórkach opornych na TKI stwierdza się aktywację kinazy mTOR. Ewerolimus umożliwia zahamowanie aktywności mTOR i w konsekwencji przerwanie stymulacji procesów komórkowych warunkujących progresję nowotworu. Z uwagi na lokalizację i funkcję mTOR zahamowanie czynności tej kinazy w wyniku zastosowania ewerolimusu pozwala na opanowanie procesu nowotworowego opornego na TKI. W badaniu klinicznym RECORD-1 wykazano wyraźną skuteczność ewerolimusu w zakresie znamionnego wydłużenia czasu do progresji niezależnie od tego, jaki i ile TKI wcześniej stosowano (sunitynib i/lub sorafenib). Uwzględniając mechanizm działania ewerolimusu, podobnego efektu terapeutycznego należy się spodziewać także w przypadku chorych wcześniej leczonych innymi TKI (aksytynib, pazopanib) lub sekwencją kilku wymienionych leków.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami PTOK ewerolimus można stosować u chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych niezależnie od tego, czy stosowano je w pierwszej czy drugiej linii. W przypadku oporności na TKI u chorych na RCC ewerolimus stanowi aktualnie jedyną opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie.

Dr hab. med. Piotr Wysocki
Dr med. Jakub Żołnierek