

Piotr J. Wysocki, Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Leczenie pierwszej linii chorych na raka nerkowokomórkowego

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. A: A2–A5

Wprowadzenie

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal-cell carcinoma*) stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych. W Polsce rocznie jest rozpoznawany u około 3800 chorych, a około 2500 chorych umiera z powodu tego nowotworu [1].

U około 30% chorych w chwili rozpoznania występują przerzuty w odległych narządach, a u niemal połowy dochodzi do uogólnienia po pierwotnym leczeniu chirurgicznym o założeniu doszczętnym [2]. Średnie przeżycie chorych na uogólnionego RCC niepoddawanych leczeniu systemowemu wynosi około 12 miesięcy, ale choroba może mieć bardzo indywidualny przebieg naturalny (gwałtowny z szybką progresją lub powolny z okresową stabilizacją lub niekiedy samoistną regresją) [3, 4].

Pod względem morfologicznym RCC jest nowotworem zróżnicowanym — najczęściej (około 80%) rozpoznawany jest rak jasnokomórkowy, a pozostałe 20% stanowią inne typy histologiczne (brodawkowaty, chromofobny, rdzeniasty oraz z cewek zbiorczych). Rak jasnokomórkowy u 55–70% chorych jest związany z inaktywacją supresorowego genu *VHL* (von Hippel-Lindau) [5], który bierze udział w degradacji transkrypcyjnych czynników indukowanych hipoksją typu 1 α i 2 α (HIF1 α , HIF2 α , *hypoxia-inducible factor 1 α , 2 α*). Czynniki te odpowiadają za niepohamowaną ekspresję szeregu genów, w tym przede wszystkim czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), mających kluczowe znaczenie w angiogenezie nowotworowej warunkującej rozwój i progresję RCC [6, 7].

Raki nerkowokomórkowe — przede wszystkim typ jasnokomórkowy — uważa się za nowotwory immunogenne, których wzrost i progresja uzależnione są od upośledzenia naturalnych mechanizmów przeciwno-

wotworowych. Przez wiele lat jedyną metodą leczenia systemowego RCC pozostawała immunoterapia oparta na stosowaniu rekombinowanych cytokin, ale skuteczność interleukiny-2 (IL-2) lub/i interferonu- α (IFN- α) w ogólnej populacji chorych na zaawansowanego RCC była niewielka [8]. Jedynie w przypadku IFN- wykazano niewielką, chociaż znamioną, poprawę rokowania chorych na RCC. Od 2006 r. do chwili obecnej zarejestrowano szereg leków ukierunkowanych molekularnie, które wyraźnie poprawiły rokowanie chorych na RCC (sunitynib, sorafenib, pazopanib, bewacyzumab, aksytynib, ewerolimus, temsyrolimus).

Leki ukierunkowane molekularnie, stosowane w RCC można podzielić na dwie kategorie:

- leki o działaniu antyangiogennym:
 - drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych receptora VEGF (VEGFR-TKI, *vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor*) — sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib,
 - przeciwciało monoklonalne — bewacyzumab;
- inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — temsyrolimus, ewerolimus.

Mechanizm działania leków ukierunkowanych molekularnie, w odróżnieniu od klasycznych leków cytotoksycznych, polega przede wszystkim na cytostaticznym działaniu i z tego powodu najczęściej obserwuje się stabilizację procesu nowotworowego bez możliwości uzyskania trwałego wyleczenia.

Aktualne możliwości pierwszej linii leczenia

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) — opartymi na wynikach

badania z randomizacją i ich metaanaliz — zastosowanie cytokin w pierwszej linii leczenia można rozważyć jedynie u chorych o korzystnym rokowaniu — niskie ryzyko według klasyfikacji *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc [9]. Korzyści z zastosowania immunoterapii (głównie IFN- α) mogą dotyczyć niewielkiej grupy chorych o dobrym rokowaniu (w tym — u pojedynczych chorych obserwuje się wieloletnie remisje całkowite). Inhibitory wielokinazowe — sunitynib i pazopanib — stanowią leki pierwszej linii leczenia u chorych na zaawansowanego RCC, którzy należą do grupy pośredniego lub korzystnego rokowania (tab. 1).

W badaniu III fazy, porównującym sunitynib z IFN- α w ramach pierwszej linii leczenia, odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych był istotnie wyższy w grupie chorych otrzymujących sunitynib (47% wobec 12%). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby była znamienne większa dla sunitynibu (11 wobec 5 miesięcy), co odpowiadało zmniejszeniu względnego ryzyka wystąpienia progresji o 58%. Znamienne wyższość sunitynibu stwierdzono również pod względem wskaźników jakości życia [10]. Analiza czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wykazała wyraźną różnicę na korzyść leczenia sunitynibem w porównaniu z IFN- α (odpowiednio — 26 i 22 miesiące), która osiągnęła poziom znamien-

ności po przeprowadzeniu analizy uwzględniającej kilka czynników stratyfikacyjnych [11].

Pazopanib był porównywany z placebo w pierwszej linii leczenia zaawansowanego RCC [12]. Zastosowanie tego leku u chorych z grupy korzystnego i pośredniego rokowania znamienne wydłużyło PFS (mediana — odpowiednio — 11 wobec 3 miesięcy) i spowodowało zmniejszenie względnego ryzyka progresji choroby o 60%. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w pierwszej linii leczenia był istotnie wyższy w przypadku stosowania pazopanibu w porównaniu z placebo (32% wobec 4%). Nie wykazano natomiast znamiennego wydłużenia OS chorych otrzymujących pazopanib w porównaniu z placebo — projekt badania zakładał jednak stosowanie pazopanibu po stwierdzeniu progresji w trakcie podawania placebo.

W 2013 r. opublikowano wyniki badania COMPARZ porównującego sunitynib z pazopanibem w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC [13]. Badanie miało na celu wykazanie braku istotnej różnicy (*non-inferiority*) między pazopanibem a sunitynibem w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był PFS. Konstrukcja badania zakładała, że maksymalna i możliwa do zaakceptowania różnica w zakresie PFS będzie wynosiła 25% (górnym margines 95% przedziału ufności — 1,25), co odpowiadałoby zmniejszeniu mediany PFS o około 2,2 miesiąca w grupie chorych otrzymujących pazopanib. W badaniu nie wykazano

Tabela 1. Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w poszczególnych liniach leczenia. Podsumowanie danych pochodzących z badań klinicznych III fazy

1. linia	2. linia	3. linia	Łączny PFS
IFN- α 5 mies.	Sorafenib 6,5 mies.	Ewerolimus 5,4 mies.	16,9 mies.
IFN- α 5 mies.	Pazopanib 7 mies.	Ewerolimus 4,0 mies.*	16,9 mies.
IFN- α 5 mies.	Aksytynib 12,1 mies.	Ewerolimus 4,0 mies.*	22 mies.
Sunitynib 9,5 mies.	Aksytynib 4,8 mies.	Ewerolimus 4,0 mies.*	18,3 mies.
Pazopanib 8,4 mies.	Ewerolimus 4,6 mies.*		13,0 mies.
Sunitynib 9,5 mies.	Ewerolimus 4,6 mies.*		14,1 mies.
Bewacyzumab + IFN- α 10,2 mies.	Sorafenib 6,5 mies.	Ewerolimus 5,4 mies.	22,1 mies.
Bewacyzumab + IFN- α 10,2 mies.	Pazopanib 7 mies.	Ewerolimus 4,0 mies.*	21,2 mies.
Bewacyzumab + IFN- α 10,2 mies.	Aksytynib 12,1 mies.	Ewerolimus 4,0 mies.*	26,3 mies.

*Ewerolimus nie był badany u chorych leczonych wcześniej pazopanibem lub aksytynibem (ekstrapolacja danych z badania rejestracyjnego RECORD-1 uwzględniająca zapisy rejestracyjne)

istotnych statystycznie różnic między pazopanibem i sunitynibem pod względem PFS (mediana — odpowiednio — 8,4 wobec 9,5 miesiąca; zmniejszenie względnego ryzyka o 9%), chociaż w populacji leczonej zgodnie z protokołem granica górnego przedziału ufności została przekroczona. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (całkowite i częściowe) był wyższy w grupie leczonych pazopanibem (31% wobec 24%), natomiast w przypadku sunitynibu obserwowano więcej stabilizacji choroby (częstość tzw. obiektywnych korzyści — odpowiedzi i stabilizacje — wyniosła 70% i 68% dla pazopanibu i sunitynibu). Mediany OS były również podobne — 28,4 miesiąca dla pazopanibu i 29,3 miesiąca w przypadku sunitynibu. Analizy parametrów jakości życia, obejmujące pierwsze 6 miesięcy leczenia, wskazywały na znamienne wyższość pazopanibu (szczególnie w zakresie zmęczenia oraz zmian w obrębie skóry i błon śluzowych). Jednak według autorów publikacji podsumowującej wyniki badania COMPARZ obserwowane różnice w parametrach charakteryzujących jakość życia miały małe lub znikome znaczenie kliniczne.

W odróżnieniu od chorych na RCC o korzystnym lub pośrednim rokowaniu, postępowanie u chorych o niekorzystnym rokowaniu ma charakter głęboko paliatywny, ponieważ mediana OS chorych przed wprowadzeniem nowych leków wynosiła zaledwie około 4 miesiące. W rutynowym postępowaniu w populacji chorych z niekorzystnym rokowaniem można rozważać zastosowanie temsyrolimusu. Wartość tego leku w populacji chorych o niekorzystnym rokowaniu została udokumentowana w badaniu III fazy [14], w którym porównywano temsyrolimus z IFN- α (oba leki w monoterapii) oraz skojarzeniem temsyrolimusu i IFN- α . Temsyrolimus znamienne zwiększył wartość mediany OS w porównaniu z IFN- α oraz oboma lekami łącznie (odpowiednio — 11, 7 oraz 8 miesięcy). Zastosowanie temsyrolimusu w porównaniu z IFN- α wiązało się z 27-procentową redukcją ryzyka zgonu i było generalnie lepiej tolerowane.

Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z IFN- α w badaniu III fazy (AVOREN) okazało się bardziej wartościowym postępowaniem w pierwszej linii leczenia niż wyłączna immunoterapia [15]. Zaobserwowano znamienne różnice w zakresie PFS (mediana PFS 10,2 miesiąca dla bewacyzumabu + IFN- α wobec 5,4 miesiąca dla IFN- α), ale nie wykazano znamienych różnic w zakresie OS. Poza tym, u chorych otrzymujących bewacyzumab z IFN- α częściej występowały niepożądane działania leczenia. Na podstawie wyników badania BEVLIN, które opublikowano w 2013 r., wykazano, że zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z IFN- α podawanym w dawce 3 MIU 3 \times /tydzień, czyli w dawce trzykrotnie mniejszej dawce niż w badaniu AVOREN, znamienne redukuje ryzyko działań niepożądanych przy utrzymanej aktywności klinicznej [16].

Podsumowanie

Wprowadzenie nowych leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie bardzo wyraźnie poprawiło rokowanie chorych na jasnokomórkowego RCC w zaawansowanym stadium. W okresie stosowania immunoterapii (IFN- α lub/i IL-2) — tzn. przed wprowadzeniem do klinicznej praktyki leków ukierunkowanych — mediana czasu przeżycia całkowitego chorych na uogólnionego RCC wynosiła około 11 miesięcy [17–19]. Obecnie podobne wartości dotyczą mediany oczekiwanego PFS, a OS wydaje się dwukrotnie dłuższy. Konsekwencją wprowadzenia leków ukierunkowanych molekularnie do praktyki klinicznej jest — między innymi — nabywanie większej wiedzy i doświadczenia w zakresie mechanizmów działania wspomnianych preparatów oraz spodziewanych działań niepożądanych. Prawidłowy dobór chorych do leczenia oraz lepsze zapobieganie i ograniczanie nasilenia działań niepożądanych umożliwiają prowadzenie efektywnego postępowania paliatywnego przy zachowaniu dobrej jakości życia. Wieloletnie stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie i doświadczenie z tym związane wielokrotnie skutkuje modyfikacjami dotychczasowych schematów leczenia w celu zmniejszenia toksyczności przy utrzymaniu wysokiej efektywności terapeutycznej. Jednym z najlepszych przykładów takiej modyfikacji jest tzw. alternatywny schemat stosowania sunitynibu [20, 21]. W przypadku leków ukierunkowanych molekularnie krytycznym parametrem warunkującym ich efektywność terapeutyczną jest utrzymanie określonego, terapeutycznego stężenia leku w surowicy. W kilku badaniach z udziałem sunitynibu wykazano, że stosowanie tego leku w standardowej dawce 50 mg, jednak podawanego przez 2 tygodnie z tygodniową przerwą (schemat 2/1), wiąże się z bardzo wyraźnym spadkiem toksyczności przy utrzymanym efekcie terapeutycznym. Schemat 2/1 w porównaniu z klasycznym schematem 4/2 wiązał się z ponad 30-procentową bezwzględną redukcją występowania poważnych działań niepożądanych (G3/4 wg CTCAE). Dotychczas preferowana strategia redukcji dawki sunitynibu w przypadku wystąpienia objawów toksyczności (zmniejszenie dawki do 37,5 mg w schemacie 4/2) wiąże się z wyraźnym obniżeniem stężenia leku we krwi poniżej wartości uznawanych za należne. W odróżnieniu od tego stosowanie sunitynibu w dawce 50 mg według schematu 2/1 pozwala na utrzymanie stężeń terapeutycznych w surowicy. W tej chwili w wielu ośrodkach na świecie dawkowanie sunitynibu w schemacie 2/1 uznane jest za standard postępowania.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2008.
2. Bukowski R.M., Negrier S., Elson P. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma: development of an international kidney cancer working group. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 6310–6314.
3. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. i wsp. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 454–463.
4. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125–134.
5. Storkel S., Eble J.N., Adlakha K. i wsp. Classification of renal-cell carcinoma: Workgroup no. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 987–989.
6. Costa L.J., Drabkin H.A. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *Oncologist* 2007; 12: 1404–1415.
7. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma — molecular pathways and therapies. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 185–187.
8. Gittlitz B.J., Figlin R.A. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol. Clin. North Am.* 2003; 30: 589–600.
9. Wysocki P.J., Krzemieniecki K., Drosik K., Potemski P., Żolnierek J., Krzakowski M. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010; 6: 143–152.
10. 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.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., 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.
12. Sternberg C.N., Davis I.D., 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.
13. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D.O. i wsp. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 722–731.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Beaumont J.L., Butt Z., Baladi J. i wsp. Patient-reported outcomes in a phase III study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *The Oncologist* 2011 [Epub].
18. Pyrhönen S., Salminen E., Ruutu M. i wsp. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2859–2867.
19. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. i wsp. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 289–296.
20. Atkinson B.J., Karla S., Wang X. i wsp. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J. Urol.* 2014; 191: 611–618.
21. Neri B., Vannini A., Brugia 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.