

## Wstęp



Leczenie systemowe raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell carcinoma*) nieustannie ewoluuje. Wynika to nie tylko z faktu pojawienia się nowych skutecznych leków ukierunkowanych molekularnie, ale również coraz większej wiedzy oraz doświadczenia lekarzy. To właśnie zdefiniowanie kluczowej roli angiogenezy w rozwoju i progresji RCC przyczyniło się do opracowania leków celowanych o działaniu antyangiogennym, które po raz pierwszy znamienne zmieniły naturalny przebieg choroby. Jeszcze 10 lat temu mediana przeżycia chorych na przerzutowego jasnokomórkowego raka nerki wynosiła około 12 miesięcy [1]. Po wprowadzeniu do terapii sunitynibu 12-miesięczna mediana zaczęła określać czas przeżycia wolnego od progresji w ramach pierwszej linii leczenia [2]. Nowe generacje leków celowanych umożliwiły rozwój strategii sekwencyjnego leczenia systemowego RCC. W krajach, w których są dostępne wszystkie zarejestrowane w tym wskazaniu rodzaje terapii, pomimo braku adekwatnych silnych dowodów naukowych, standardem stało się leczenie sekwencyjne składające się z co najmniej trzech linii [3]. Takie postępowanie powoduje, że mediana czasu przeżycia całkowitego chorych na zaawansowanego RCC w referencyjnych ośrodkach onkologicznych na świecie zbliża się do 36 miesięcy.

W Polsce, z uwagi na ograniczenia programu lekowego, leczenie systemowe pacjentów na zaawansowanego RCC wymaga zdecydowanie większej ostrożności, uważnego planowania i prowadzenia terapii. Najistotniejszą kwestią jest wybór odpowiedniego leku do stosowania w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia, zarówno pod kątem procesu nowotworowego (zaawansowanie, lokalizacja przerzutów, dynamika), jak i cech pacjenta (stan ogólny, obecność objawów, wydolność narządowa, schorzenia towarzyszące).

W pierwszej linii leczenia stosuje się 2 drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych receptora dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) — sunitynib i pazopanib. Z badania COMPARZ wiadomo, że pazopanib nie jest znamienne gorszy od sunitynibu [4]. Należy jednak pamiętać, że z uwagi na wyjściowe założenia statystyczne badania *non-inferiority* COMPARZ nie można wykluczyć istnienia różnic w medianach czasu przeżycia wolnego od progresji wynoszących > 2 miesiące na niekorzyść pazopanibu. W przypadku sunitynibu obserwowano więcej działań niepożądanych w porównaniu z pazopanibem, jednak niewielkie różnice w parametrach oceny jakości życia okazały się nie mieć istotnego znaczenia klinicznego. Decyzję dotyczącą wyboru leczenia systemowego RCC należy zawsze przedyskutować z pacjentem, który powinien mieć możliwość zapoznania się z informacjami dotyczącymi leków, które w jego przypadku można zastosować — zarówno na temat spodziewanych korzyści, jak i działań niepożądanych. Pacjenci muszą wiedzieć, że stosowanie leków zgodnie ze zdefiniowanymi zasadami odgrywa kluczową rolę w efektywnym leczeniu RCC. Zmniejszenie intensywności dawkowania (redukcja dawki, przerwy w leczeniu) powoduje obniżenie stężenia terapeutycznego leku we krwi, co się istotnie przekłada na ograniczenie efektu przeciwnowotworowego. Wspólnie z chorym należy zatem podejmować decyzję o wyborze leczenia systemowego, jednocześnie planując postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych mogących utrudnić realizację zaplanowanej terapii. Dłuższe o kilka lat doświadczenia związane ze stosowaniem sunitynibu niż pazopanibu oraz nieustanne dążenie do minimalizacji działań niepożądanych przy utrzymaniu intensywności dawkowania umożliwiły opracowanie alternatywnego schematu stosowania sunitynibu [5–7]. Klasyczny schemat dawkowania tego leku (50 mg/d. przez 4 tygodnie z 2 tygodniami przerwy) u części chorych indukuje nasilone działania niepożądane często uniemożliwiające kontynuację leczenia. W przypadku występowania nasilonych, nieakceptowalnych działań niepożądanych zastosowanie zmodyfikowanego schematu dawkowania sunitynibu (50 mg/d. przez 2 tygodnie z 1-tygodniową przerwą) radykalnie zmniejsza ich nasilenie. Należy jednak pamiętać, że alternatywny schemat stosowania sunitynibu dotyczy jedynie chorych, u których nie można kontynuować klasycznego dawkowania i nie powinno się rozpoczynać

leczenia od schematu 2/1.

Analiza przypadków chorych opisanych w niniejszym suplemencie potwierdza wysoką aktywność sunitynibu w leczeniu pierwszej linii. Mediana przeżycia do progresji wynosiła 13 miesięcy (średnia > 18 miesięcy).

W ramach leczenia drugiej linii można rozważać stosowanie 2 różnych leków ukierunkowanych molekularnie — inhibitora mTOR (ewerolimus) [8] oraz silnego, wybiórczego inhibitora VEGFR (aktytynib) [9]. Wybór leku w ramach leczenia drugiej linii wydaje się łatwiejszy, ponieważ różny mechanizm działania tych leków warunkuje zarówno ich różną aktywność przeciwnowotworową, jak i profil działań niepożądanych. Ewerolimus jest lekiem, w przypadku którego rzadko można oczekiwać obiektywnych odpowiedzi — ich odsetek w badaniu rejestracyjnym RECORD-1 wynosił poniżej 1%, a w najnowszych badaniach III fazy (METEOR, CheckMate025) nie przekraczał 5% [10, 11]. Z kolei w przypadku aktytynibu, stosowanego u chorych wcześniej leczonych sunitynibem, obiektywne odpowiedzi obserwowano u 19% pacjentów, jednak kosztem większej toksyczności niż w przypadku ewerolimusu [10]. Tym samym u chorych z agresywnie postępującym, objawowym RCC należy rozważać stosowanie aktytynibu. U chorych z bezobjawowym, powoli postępującym nowotworem preferowaną opcją wydaje się ewerolimus. W przypadku decyzji o zastosowaniu aktytynibu należy pamiętać, że początkowa dawka (5 mg 2 razy dziennie) jest dawką wyjściową, która powinna być stopniowo eskalowana u chorych niezgłaszających działań niepożądanych.

Przypadki chorych na RCC przedstawione w niniejszym suplemencie wskazują, że stosowanie aktytynibu rzeczywiście umożliwia uzyskanie relatywnie wysokiego odsetka odpowiedzi (w opisywanej populacji u połowy pacjentów zaobserwowano odpowiedź na leczenie) przy medianie czasu wolnego od progresji wynoszącej 11 miesięcy (średnia > 12 miesięcy).

Zachęcam Państwa do zapoznania się z przypadkami chorych na zaawansowanego RCC leczonych aktytynibem. Pozytywne doświadczenia wielu krajowych ośrodków onkologicznych związane ze stosowaniem tego silnego wybiórczego inhibitora VEGFR potwierdzają nie tylko jego efektywność i bezpieczeństwo, ale również wygodę stosowania w rutynowej praktyce klinicznej.

Prof. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki  
Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie

## Piśmiennictwo

1. Wahlgren T., Harmenberg U., Sandström P. i wsp. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000–2008). *Br. J. Cancer* 2013; 7: 1541–1549.
2. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 2: 115–124.
3. Procopio G., Verzoni E., Iacovelli R., Guadalupi V., Gelsomino F., Buzzoni R. Targeted therapies used sequentially in metastatic renal cell cancer: overall results from a large experience. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011; 11: 1631–1640.
4. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. i wsp. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 8: 722–731.
5. Guida F.M., Santoni M., Conti A. i wsp. Alternative dosing schedules for sunitinib as a treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2014; 3: 208–217.
6. Atkinson B.J., Kalra S., Wang X. i wsp. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J. Urol.* 2014; 3: 611–618.
7. Bracarda S., Iacovelli R., Boni L. i wsp. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann. Oncol.* 2015; 26: 2107–2113.
8. Motzer R.J., 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.
9. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. i wsp. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–1939.
10. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. i wsp. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1803–1813.
11. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. i wsp. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1814–1823.