

Anna Drosik¹, Kazimierz Drosik²

¹Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
²Oddział Onkologii Klinicznej Opolskiego Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

Leczenie chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego — fakty czy logika poparta faktami?

The treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma — facts or logic based on facts?

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Drosik
 Centrum Onkologii,
 Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
 Oddział w Gliwicach
 ul. Wyrbrzeże Armii Krajowej 15,
 44-100 Gliwice
 Tel.: +48 505 169 040
 e-mail: annadrosik@tlen.pl

STRESZCZENIE

Przez wiele lat jedyną możliwością leczenia systemowego chorych na przerzutowego raka nerki było zastosowanie cytokin. Korzyść z tego leczenia odnosila jednak tylko stosunkowo niewielka grupa pacjentów, u których naturalny przebieg choroby był powolny. Sytuacja zmieniła się po wprowadzeniu do terapii kolejnych leków tak zwanych molekularnie celowanych, blokujących przekazywanie sygnałów wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych. Chorzy uzyskali nowe możliwości terapii, ale równocześnie pojawił się problem optymalnego wykorzystania nowych leków. W pracy przedstawiono wyniki badań klinicznych, w których zastosowano te leki, oraz omówiono możliwości interpretacji rezultatów tych badań, co stało się podstawą ustalenia europejskich i amerykańskich zaleceń dotyczących systemowego leczenia chorych na zaawansowanego raka nerki.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, leczenie systemowe, zalecenia

ABSTRACT

For many years cytokines were the only treatment for patients with metastatic renal cell cancer. However, this therapy was beneficial only for small group of patients with slow natural course of the disease. The situation has changed after introducing novel, so called, targeted drugs, which inhibits intra- and extracellular signalling. Question that remains unanswered is the optimal use of these new therapeutic options. We present results of clinical trials evaluating these drugs and possible interpretation of their results, which constitute the basis of the european and american guidelines for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma.

Key words: renal cell carcinoma, systemic therapy, guidelines

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 6: 311–317

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2010, tom 6, nr 6, 311–317
 Copyright © 2010 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Od lat powtarzane jest zdanie, że medycyna dysponuje coraz większą liczbą leków o działaniu przeciwnowotworowym, ale jeszcze nie wiadomo, jak je optymalnie stosować. Niewątpliwie główną przyczyną takiej sytuacji jest brak istotnych czynników predykcyjnych, które pozwoliłyby na dobór chorych gwarantujący uzyskanie istotnej korzyści klinicznej. Jedyną metodą określenia populacji pacjentów mogących odnieść korzyść z zastosowania określonego leczenia stanowi kontrolowane badanie kliniczne z losowym doбором chorych. Niestety mimo że badania kliniczne opierają się na wynikach obserwacji przedklinicznych, w ostatecznym rozrachunku jest to metoda działania na zasadzie „na chybił trafił”. Oznacza to, że przy rozpoczęciu badania nie można przewidzieć jego ostatecznego wyniku. Ujemną stroną badań jest też fakt, że wykorzystane metody analiz statystycznych dotyczące przede wszystkim wskaźników przeżycia (np. całkowitego lub do progresji choroby) nie są doskonałe. Zastosowanie rachunku prawdopodobieństwa (np. Kaplana-Meiera dla obserwacji niekompletnych) powoduje, że korzystny efekt uzyskany tylko przez niektórych chorych zostaje „przypisany” do wszystkich osób w danej grupie badania. Ostatecznie przyjmuje się, że korzyść z leczenia — jeśli wynik badania okazał się pozytywny — odnoszą wszyscy chorzy, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do badania. Prawdziwość takiego wnioskowania musi oczywiście budzić wątpliwości, nawet jeśli wniosek poparty jest wynikami analiz jedno- lub częściej wielowariantowych podgrup (w każdej podgrupie są również chorzy, którzy z leczenia nie odnieśli korzyści). Ponieważ jednak dotychczas nie wynaleziono lepszej metody analizy statystycznej, wynik badania staje się podstawą rejestracji leku, co znajduje następnie odzwierciedlenie w różnego rodzaju zaleceniach i rekomendacjach.

Ponieważ ważne jest, aby w leczeniu chorych nie dochodziło do całkowitej dowolności w stosowaniu leków, konieczne jest przestrzeganie wskazań rejestracyjnych i rekomendacji niezależnie od ich niedoskonałości. Równocześnie jednak, w interesie chorych, należy uwzględniać możliwość pozarejestracyjnego zastosowania leków w ramach niestandardowego postępowania, co jest zjawiskiem dość powszechnym. Wynika to z faktu, że badania kliniczne ze względu na czas trwania i koszty nigdy nie będą stanowiły źródła odpowiedzi na wszystkie mniej lub bardziej skomplikowane sytuacje kliniczne.

W ostatnich latach do praktyki klinicznej wprowadza się coraz częściej leki tak zwane molekularnie celowane. Badania nad nimi nie są wolne od wyżej przedstawionych wad. Mimo że leki te są „celowane”, to jednak również w przypadku wielu z nich brakuje istotnych czynników predykcyjnych. Przykładem są leki stosowane w tak zwanym nowoczesnym leczeniu

chorych na raka nerkowokomórkowego [1]. W ich podawaniu problematyczna jest jednak kwestia optymalnej sekwencji ich wykorzystania. Ponieważ jest mało badań i są one skupione na określonej linii leczenia i ściśle zdefiniowanej populacji chorych, brakuje wiarygodnych danych o zastosowaniu tych leków w określonych sekwencjach. Doniesienia pochodzące z analiz retrospektywnych uważa się za — w pewnym stopniu — spekulacyjne [2]. Wydaje się jednak, że dane pochodzące z różnych rejestrów w niedługim czasie staną się równie ważne, jak wyniki badań klinicznych.

Leki stosowane w terapii chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego

Leczenie pierwszej linii

Interferon alfa (INF α)

Dwie cytokiny — interferon alfa (INF α , *interferon alfa*) i interleukina 2 — znalazły zastosowanie w leczeniu wybranych chorych na rozsianego raka nerki. W Europie wykorzystuje się głównie INF α , który jest cytokiną o działaniu immunomodulującym i antyproliferacyjnym oraz pośrednio antyangiogennym. W leczeniu chorych na przerzutowego raka nerki odsetki obiektywnych odpowiedzi po zastosowaniu INF α wynoszą około 10–15%. W grupie chorych, u których uzyskuje się odpowiedź na leczenie, możliwe są wieloletnie przeżycia. Powodzenie leczenia zależy od wykonania zabiegu nefrektomii, co potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych przez *Southwest Oncology Group* (SWOG) i *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). W badaniach tych chorych losowo przydzielano do dwóch grup — pacjentów leczonych z zastosowaniem wyłącznie INF α oraz INF α poprzedzonym nefrektomią. Czas przeżycia całkowitego chorych po nefrektomii był istotnie dłuższy niż chorych, którzy otrzymali wyłącznie INF α (13,6 vs. 7,8 miesiąca). Różnica ta odpowiadała redukcji ryzyka zgonu o 31% [3].

Bewacyzumab w kombinacji z INF α

W badaniu III fazy AVOREN w pierwszej linii leczenia chorych na przerzutowego raka nerki porównano kombinację bewacyzumabu z INF α oraz INF α z placebo [4]. Do badania włączono 649 chorych po nefrektomii z rozpoznaniem raka jasnokomórkowego lub o utkaniu z przewagą raka jasnokomórkowego. W grupie chorych leczonych bewacyzumem i INF α uzyskano istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*), które wyniosło około 5 miesięcy [10,2 vs. 5,4 miesiąca, współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,63; p = 0,0001]. Odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio 30,6% i 12,4% (p < 0,0001). Znane są już

ostateczne wyniki tego badania obejmujące również czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy obiema grupami [23,3 miesiąca u chorych stosujących kombinację bewacyzumabu i IFN α i 21,3 miesiąca u pacjentów leczonych IFN α ; HR: 0,86; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,72–1,04; $p = 0,1291$). W analizie podgrup wykazano, że istotne wydłużenie PFS występowało tylko u chorych, u których rokowanie według skali Motzera było dobre lub pośrednie. Podobnie odsetki odpowiedzi obiektywnych w grupie chorych, u których stosowano leczenie skojarzone, były istotnie wyższe wśród pacjentów z dobrym i pośrednim rokowaniem (odpowiednio 32% i 36%). W podgrupie chorych, u których rokowanie według skali Motzera było złe, odsetki odpowiedzi obiektywnych były niskie i nie przekroczyły 10% niezależnie od zastosowanego leczenia. W grupie chorych stosujących leczenie skojarzone częściej występowały działania niepożądane, w tym zdarzenia w stopniu 3. i 4. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. były: nadciśnienie (7%), proteinuria (4%), krwawienia (3%) oraz incydenty zatorowo-zakrzepowe (3%). W przypadku złej tolerancji protokół badania dopuszczał możliwość zmniejszenia dawki IFN α . W grupie chorych otrzymujących bewacyzumab i IFN α w zredukowanej dawce mediana PFS wyniosła 12,4 miesiąca, a w populacji ogólnej poddanej leczeniu skojarzonemu 10,2 miesiąca. Odsetki odpowiedzi były podobne [5].

W badaniu III fazy CALGB90206 (Rini i wsp.) porównano IFN α w skojarzeniu z bewacyzumabem i monoterapię IFN α w pierwszej linii leczenia chorych na przerzutowego raka nerki o utkaniu jasnokomórkowym [6]. Do badania włączono 732 pacjentów. Kryteria włączenia nie wymagały wcześniejszego przeprowadzenia nefrektomii, której poddano 85% uczestników badania. Głównym punktem końcowym był OS. Mediana PFS w grupie stosującej leczenie skojarzone wyniosła 8,5 miesiąca, a w grupie leczonej IFN α 5,2 miesiąca ($p < 0,0001$). Odsetki odpowiedzi obiektywnych w grupie stosującej leczenie skojarzone i wyłącznie IFN α wyniosły odpowiednio 25,5% i 13,1% ($p < 0,0001$). Mediana OS w grupie stosującej leczenie skojarzone wyniosła 18,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej 17,4 miesiąca ($p = 0,097$). W zakresie OS zaobserwowano trend na korzyść leczenia skojarzonego, niemniej różnica była statystycznie nieistotna. Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. były częstsze w grupie chorych stosujących leczenie skojarzone. Istotnie częściej obserwowano nadciśnienie tętnicze, jadłowstręt, zmęczenie oraz białkomocz. Wśród chorych otrzymujących bewacyzumab i IFN α dłuższe mediany PFS i OS stwierdzono u osób z nadciśnieniem, które wystąpiło w trakcie leczenia bewacyzumabem. W analizie podgrup największą korzyść w zakresie PFS odnotowano w grupie chorych, u których

rokowanie według skali Motzera było korzystne (11,1 vs. 5,7 miesiąca).

Oba badania wskazują na niewielką skuteczność leczenia bewacyzumabem chorych na przerzutowego raka nerki.

Sunitynib

Sunitynib jest doustnym inhibitorem kinaz tyrozynowych skierowanym między innymi przeciwko receptorom czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*). Za pośrednictwem genu von Hippel-Lindau (*VHL*) receptory te uczestniczą w patogenezie jasnokomórkowego raka nerki. W niemal 80% przypadków sporadycznych raków jasnokomórkowych gen *VHL* ulega inaktywacji na drodze delekcji, mutacji lub metylacji. Gen *VHL* należy do grupy genów supresorowych kodujących białko biorące udział w regulacji produkcji białek powstających w odpowiedzi na niedotlenienie (np. VEGF). Inaktywacja genu *VHL* powoduje nadmierną ekspresję receptorów VEGF i PDGF, co prowadzi do stanu stałego pobudzenia receptorów pomimo braku niedotlenienia. Sprzyja to procesowi angiogenezy nowotworowej, a tym samym wzrostowi nowotworu i zdolności do tworzenia przerzutów. Sunitynib ma działanie antyangiogenne i antyproliferacyjne w związku z hamowaniem receptorów VEGF i PDGF [7].

W randomizowanym badaniu III fazy porównano sunitynib z IFN α w leczeniu pierwszej linii chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego [8]. Głównym punktem końcowym był PFS. Do badania włączono 750 uprzednio nieleczonych chorych. Mediana PFS wyniosła 11 miesięcy w grupie chorych leczonych sunitynibem i 5 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących IFN α (HR: 0,42; 95% CI: 0,32–0,54; $p < 0,001$). Mediana PFS w grupie chorych leczonych sunitynibem była wyższa we wszystkich grupach ryzyka określonych według kryteriów Motzera w porównaniu z chorymi przyjmującymi IFN α . Odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 47% u chorych przyjmujących sunitynib oraz 12% u pacjentów leczonych IFN α ($p < 0,001$). Całkowitą remisję choroby w ocenie badaczy stwierdzono u 11 chorych leczonych sunitynibem oraz u 4 chorych otrzymujących IFN α . W populacji ogólnej badanych mediana przeżycia całkowitego wyniosła 26,4 miesiąca w przypadku z sunitynibu i 21,8 miesiąca w przypadku IFN α ($p = 0,051$). Niezależnymi czynnikami rokowniczymi okazały się: stan sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), stężenie hemoglobiny, czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia, skorygowane stężenie wapnia, stężenie fosfatazy alkalicznej, stężenie dehydrogenazy mleczanowej oraz liczba ognisk przerzutowych. W ocenie przeżycia całkowitego z uwzględnieniem wszystkich powyższych

czynników rokowniczych stwierdzono istotną statystycznie przewagę leczenia sunitynibem nad IFN α (HR: 0,764; 95% CI: 0,623–0,963; p = 0,0096). Zgodnie z kryteriami *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) chorych podzielono, uwzględniając rokowanie: korzystne, pośrednie i niekorzystne. W grupie pacjentów, których rokowanie było pośrednie, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20,7 miesiąca w przypadku sunitynibu i 15,4 miesiąca w przypadku IFN α (HR: 0,787; 95% CI: 0,617–1,004). W grupie chorych z niekorzystnym rokowaniem mediana przeżycia całkowitego wyniosła 5,3 miesiąca u pacjentów leczonych sunitynibem oraz 4 miesiące u chorych przyjmujących IFN α (HR: 0,66). U pacjentów z korzystnym rokowaniem nie osiągnięto mediany przeżycia. Odsetki przeżyć rocznych wyniosły 91% w grupie pacjentów przyjmujących sunitynib i 92% u chorych leczonych IFN α , a przeżycia 2-letnie odpowiednio 72% i 76%. W celu wykluczenia wpływu *cross-over* w badaniu oraz kolejnych linii leczenia na przeżycie całkowite przeprowadzono analizę przeżyć chorych, których po zakończeniu leczenia w ramach badania nie poddano innej terapii. W powyższej analizie mediana przeżycia całkowitego wyniosła 28,1 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem i 14,1 miesiąca w grupie IFN α (HR: 0,647; 95% CI: 0,483–0,870; p = 0,003). Do najczęstszych działań niepożądanych występujących w grupie chorych leczonych sunitynibem należały: biegunka (61%), zmęczenie (54%), nudności (52%), zaburzenia smaku (46%), jadłowstręt (34%), wymioty (31%), nadciśnienie tętnicze (30%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (30%), zespół ręka–stopa (29%). W stopniu 3. najczęstsze były: nadciśnienie tętnicze (12%), zmęczenie (11%), biegunka (9%) i zespół ręka–stopa (9%). Nie stwierdzono działań niepożądanych w stopniu 4. U chorych leczonych IFN α najczęstszymi działaniami niepożądanych były: zmęczenie (52%), gorączka (35%), nudności (35%) i dreszcze (29%). W stopniu 3. najczęściej stwierdzano: zmęczenie (13%) i osłabienie (4%). W tej grupie pacjentów także nie odnotowano działań niepożądanych w stopniu 4. Do najczęstszych odchyłań w badaniach laboratoryjnych w stopniu 3. i 4. należały: w u chorych leczonych sunitynibem — neutropenia (18%), limfopenia (18%), podwyższone stężenie lipazy (18%) i podwyższone stężenie kwasu moczowego (14%); u pacjentów przyjmujących IFN α — limfopenia (26%) i neutropenia (9%). Wyniki oceny jakości życia niezależnie od zastosowanego narzędzia wskazywały na lepszą jakość życia chorych leczonych sunitynibem w porównaniu z chorymi przyjmującymi IFN α .

Pazopanib

Pazopanib jest doustnym inhibitorem angiogenezy ukierunkowanym przeciwko receptorowi VEGF, receptorowi PDGF oraz C-KIT.

W badaniu II fazy oceniającym skuteczność i tolerancję pazopanibu u chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego odsetek odpowiedzi wyniósł 35% [9]. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 68 tygodni, mediana PFS osiągnęła 52 tygodnie. Czynniki korelującymi z lepszym PFS były: stan sprawności 0 w porównaniu z 1 według ECOG (mediana PFS 59 vs. 28 tygodni; p = 0,002), okres ponad 12 miesięcy od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia w porównaniu z krótszym okresem (mediana PFS 56 vs. 28 tygodni; p = 0,001). Lek był zasadniczo dobrze tolerowany. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunki (63%), zmęczenie (46%), zmiana koloru włosów (43%), nudności (42%) oraz nadciśnienie tętnicze (41%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. były: nadciśnienie tętnicze (9%), zmęczenie (5%) i biegunki (4%). W badaniach laboratoryjnych w trakcie leczenia najczęstszymi odchyleniami były: podwyższone wartości transaminaz, limfopenia, leukopenia oraz hiponatremia.

W randomizowanym badaniu III fazy Sternberg i wsp. porównali skuteczność leczenia z zastosowaniem pazopanibu z przyjmowaniem placebo u chorych na rozsialego lub miejscowo zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [10]. Pacjentów włączanych do badania wcześniej nie poddawano żadnemu leczeniu (54%) bądź otrzymywali oni cytokiny (46%). Randomizacja przebiegała w stosunku 2:1. W badaniu uczestniczyło 435 chorych. W grupie chorych przyjmujących pazopanib uzyskano istotne statystycznie wydłużenie PFS w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (9,2 vs. 4,2 miesiąca; HR: 0,46, 95% CI: 0,34–0,62; p < 0,0001). W podgrupie chorych uprzednio nieleczonych mediana PFS w grupie pacjentów przyjmujących pazopanib wyniosła 11,1 miesiąca, podczas gdy u chorych przyjmujących placebo 2,8 miesiąca (HR: 0,40; 95% CI: 0,27–0,60; p < 0,0001). W podgrupie chorych po leczeniu cytokinami mediana PFS była krótsza i wyniosła odpowiednio 7,4 miesiąca i 4,2 miesiąca (HR: 0,54; 95% CI: 0,35–0,84; p < 0,001). Obiektywną odpowiedź stwierdzono odpowiednio u 30% i 3% chorych w grupie chorych leczonych pazopanibem i przyjmujących placebo (p < 0,001). Mediana OS w analizie przejściowej wyniosła 21,1 miesiąca u chorych stosujących pazopanib i 18,7 miesiąca u przyjmujących placebo (HR: 0,73; 95% CI: 0,47–1,12; jednostronne p = 0,02). Protokół badania dopuszczał podawanie pazopanibu chorym, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie stosowania placebo. U chorych przyjmujących pazopanib najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunki (52%), nadciśnienie tętnicze (40%), zmiana koloru włosów (38%), nudności (26%), utrata apetytu (22%) oraz wymioty (21%). Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. stwierdzono u odpowiednio 33% i 7% chorych leczonych pazopanibem oraz u 14% i 6% u pacjentów

przyjmujących placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w tych stopniach w grupie chorych stosujących pazopanib były nadciśnienie tętnicze (4%) i biegunka (4%). Warto podkreślić, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia pomiędzy obiema badanymi grupami.

Obecnie toczy się badanie III fazy porównujące skuteczność pazopanibu w monoterapii z sunitynibem u uprzednio nieleczonych chorych na rozlanego lub zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (NCT00720941).

Temsirolimus

Temsirolimus, będąc analogiem rapamycyny, jest dożylnym inhibitorem mTOR (*mammalian target of rapamycine*). Hamuje aktywność kinazy seronino-treoninowej mTOR będącej elementem szlaku PI3K/AKT/mTOR, mającej istotną funkcję regulacyjną w cyklu komórkowym. Temsirolimus hamuje aktywność mTOR poprzez wiązanie się z kompleksem cytozolowym powstałym po połączeniu FK506 i FKBP-12. Zahamowanie mTOR poprzez inhibicję translacji białek regulatorowych fazy G1 blokuje przejście komórki do fazy S, a tym samym uniemożliwia przeprowadzenie jej podziału [11, 12].

Temsirolimus oceniono w badaniu II fazy w leczeniu chorych na zaawansowanego raka nerki opornego na cytokiny. Oceniano skuteczność trzech dawek leku: 925 mg, 75 mg i 250 mg. Odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 7% w całej grupie chorych. Mediana PFS wyniosła 5,8 miesiąca, a mediana OS osiągnęła 15 miesięcy niezależnie od zastosowanej dawki leku. Z tego względu w kolejnych badaniach klinicznych rekomendowano dawkę 25 mg. Mediana OS była najdłuższa w podgrupach chorych z korzystnym i pośrednim rokowaniem i niemal 2-krotnie dłuższa niż w grupie z niekorzystnym rokowaniem (odpowiednio 23,8 i 22,5 vs. 8,2 miesiąca). Powyższe wyniki porównano z rezultatami wcześniejszych badań z zastosowaniem IFN α w pierwszej linii leczenia i okazało się, że największą korzyść odnoszą chorzy z grupy o niekorzystnym rokowaniu [13].

W randomizowanym badaniu III fazy porównano temsirolimus, IFN α oraz skojarzenie obu tych leków u chorych na uogólnionego raka nerki z grupy o niekorzystnym rokowaniu [14]. Mediany czasu przeżycia całkowitego wyniosły 7,3 miesiąca u chorych leczonych IFN α , 10,9 miesiąca u pacjentów przyjmujących temsirolimus oraz 8,4 miesiąca u chorych, u których zastosowano leczenie oboma lekami ($p = 0,0078$). W grupie pacjentów leczonych temsirolimusem stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu z grupą chorych otrzymujących IFN α ($p = 0,008$). Mediana PFS wyniosła 3,1 miesiąca w przypadku IFN α , 5,5 miesiąca dla temsirolimusu oraz 4,7 miesiąca w przypadku leczenia skojarzonego.

Różnice w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi okazały się nieistotne statystycznie. Różnice stwierdzono jedynie w grupie chorych ze stabilizacją choroby, w której odsetek ten był 2-krotnie wyższy u pacjentów leczonych temsirolimusem niż u osób otrzymujących IFN α (32,1% vs. 15,5%). Temsirolimus był stosunkowo dobrze tolerowany. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: osłabienie, wysypka, niedokrwistość, nudności, biegunki i obrzęki obwodowe. Wśród zaburzeń laboratoryjnych stwierdzano hiperglikemię i hiperlipidemię. Na podstawie powyższego badania lek zarejestrowano w terapii chorych na uogólnionego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu. W analizie podgrup o różnym utkaniu histologicznym temsirolimus okazał się skuteczny w zakresie odpowiedzi i czasu przeżycia całkowitego w zasadzie w każdym rodzaju utkania. Ma to jednak małe znaczenie za względu na niewielką liczebność tej grupy chorych i retrospektywny charakter analizy.

Leczenie drugiej linii

Sorafenib (druga linia po leczeniu cytokinami)

Sorafenib jest doustnym inhibitorem wielokinazowym. Blokuje liczne kinazy tyrozynowe w receptorach m.in. VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β oraz RAF-1 (*proto-oncogene serine/threonine-protein kinase 1*), Flt-3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*) i c-KIT [15].

W randomizowanym badaniu III fazy TARGET porównano sorafenib z placebo w drugim rzucie leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy małego i pośredniego ryzyka według MSKCC. Do badania włączono 903 chorych. W styczniu 2005 roku po zaplanowanej analizie PFS, która wykazała istotną statystycznie korzyść u chorych leczonych sorafenibem ($p < 0,001$), pacjentów przyjmujących placebo przeniesiono do grupy stosującej sorafenib (48% osób z grupy przyjmujących placebo). Mediana PFS w grupie chorych leczonych sorafenibem wyniosła 5,5 miesiąca, a u pacjentów przyjmujących placebo osiągnęła 2,8 miesiąca (HR: 0,44; 95% CI: 0,35–0,55; $p < 0,000001$). Mediany OS w analizie przeprowadzonej 6 miesięcy po *cross-over* wyniosły 19,3 miesiąca w grupie leczonej sorafenibem i 15,9 miesiąca u pacjentów stosujących placebo (HR: 0,77; 95% CI: 0,63–0,95; $p = 0,015$). Różnica ta okazała się statystycznie nieistotna. W analizie końcowej 16 miesięcy po *cross-over* mediany OS chorych leczonych sorafenibem i przyjmujących placebo wyniosły odpowiednio 17,8 i 15,2 miesiąca ($p = 0,146$) i ponownie okazały się nieistotne statystycznie. Sorafenib był dobrze tolerowany. W przypadku większości działań niepożądanych stwierdzono toksyczność 1. i 2. stopnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (48%), wysypka/złuszczenie skóry (41%), zespół ręka–stopa (33%), łysienie (31%) i zmęczenie (29%). W stopniu 3. i 4. najczęstsze były: zespół ręka–stopa (6%), nad-

ciśnienie tętnicze (4%), biegunka (3%) i zmęczenie (3%) [16, 17].

Ewerolimus (druga linia po leczeniu anty-VEGF)

Ewerolimus jest doustnym inhibitorem mTOR — wewnątrzkomórkowej kinazy serynowo-treoninowej należącej do szlaku PI3K/AKT. Aktywacja mTOR powoduje pobudzenie wzrostu i proliferacji komórek oraz angiogenezę. Ponadto wpływa na procesy metaboliczne komórek nowotworowych. Do tej aktywacji dochodzi poprzez nasilone przekazywanie sygnałów przez receptory EGFR, insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-R1, *insulin-like growth factor receptor 1*) i VEGF, mutacje powodujące zmiany czynnościowe niektórych kinaz (m.in. PI3CA, Ras/Raf, Abl) oraz poprzez utratę funkcji hamowania zwrotnego przez fosfatazę PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*) i białka TSC1/2 (*tuberous sclerosis complex 1/2*) [18]. Ewerolimus jest aktywną pochodną rapamycyny. Ma zdolność przenikania bariery krew–mózg. W badaniach przeprowadzonych *in vivo* powodował zmniejszenie proliferacji komórek guza, hamowanie angiogenezy oraz metabolizmu. Ewerolimus zarejestrowano w leczeniu chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u których do progresji choroby doszło w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF. Badaniem rejestracyjnym było randomizowane badanie III fazy RECORD-1, w którym porównano ewerolimus z placebo w drugiej/trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową [19]. Do badania włączono 416 pacjentów ze wszystkich grup ryzyka MSKCC, u których doszło do progresji choroby po leczeniu anty-VEGF. Protokół badania zakładał możliwość leczenia ewerolimusem po progresji w trakcie otrzymywania placebo. Mediana PFS wyniosła 4,9 miesiąca w grupie chorych leczonych ewerolimusem oraz 1,87 miesiąca u pacjentów przyjmujących placebo (HR: 0,33; 95% CI: 0,25–0,43; $p < 0,001$). Przeżycia całkowite wyniosły 14,78 miesiąca i 14,39 miesiąca odpowiednio w grupie chorych stosujących ewerolimus i placebo (HR: 0,87; 95% CI: 0,65–1,17; $p = 0,177$). Spośród 139 chorych przyjmujących placebo 112 pacjentów po progresji choroby otrzymało ewerolimus. Najlepsze wyniki w grupie leczonej ewerolimusem uzyskano w podgrupie osób, u których rokowanie według MSKCC było korzystne (mediana PFS 5,8 miesiąca vs. 4,5 miesiąca w grupie pośredniego i 3,6 miesiąca w grupie niekorzystnego rokowania). U chorych przyjmujących placebo mediany PFS były podobne niezależnie od grupy ryzyka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie leczonej ewerolimusem były: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, zmęczenie i osłabienie oraz biegunka. Większość z tych zdarzeń była w stopniu 1. i 2. U 12% chorych przyjmujących ewerolimus stwierdzono nieinfekcyjne zapalenie płuc.

Obecnie trwają badania dotyczące między innymi porównania ewerolimusu w skojarzeniu z bewacyzumabem i INF α w skojarzeniu z bewacyzumabem (RECORD-2), leczenia sekwencyjnego z udziałem ewerolimusu i sunitynibu (RECORD-3), ewerolimusu w monoterapii w pierwszej linii leczenia (EVERMORE) oraz leczenia adjuwantowego ewerolimusem w porównaniu z placebo (SWOG). W dwóch badaniach — RAPTOR i ASPEN — ewerolimus jest badany w innych niż rak jasnokomórkowy typach histologicznych raka nerki.

Pazopanib (druga linia po leczeniu cytokinami)

Lek w tym wskazaniu omówiono wcześniej.

Dyskusja

Na podstawie wyników przedstawionych randomizowanych badań klinicznych *European Society of Medical Oncology* (ESMO) w Europie oraz *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w Stanach Zjednoczonych opracowały zalecenia dotyczące leczenia chorych na raka nerki [20, 21]. Istotny jest fakt, że nie wszystkie elementy zaleceń amerykańskich (NCCN) są poparte badaniami klinicznymi. Przykładem może być propozycja zastosowania w drugiej linii leczenia temsyrolimusu, interleukiny 2, INF α lub bewacyzumabu. Podejście europejskie (ESMO) jest bardziej ostrożne, oparte wyłącznie na wynikach badań rejestracyjnych. Są to zatem dwie drogi rozumowania. Kierunek europejski opiera się na założeniu, że tylko wyniki badań klinicznych mogą być podstawą ustalenia zaleceń. W zaleceniach amerykańskich stosuje się bardziej liberalny sposób interpretacji rezultatów badań. Jeśli inhibitor mTOR — ewerolimus — wykazuje skuteczność u chorych wcześniej leczonych sunitynibem i/lub sorafenibem, to wydaje się logiczne, że podawanie innego inhibitora mTOR — temsyrolimusu — powinno spowodować zbliżony, korzystny efekt kliniczny. Wydaje się, że właśnie taki podejście lepiej reprezentuje interesy chorych. Badania kliniczne trwają długo, wiele miesięcy, więc dla pojedynczego chorego nie jest ważne, czy za jakiś czas okaże się, że była dla niego jeszcze inna alternatywa leczenia, z której, z powodu braku ostatecznego dowodu, nie mógł skorzystać, kiedy tego potrzebował. Kolejnym przykładem może być zastosowanie ewerolimusu (lub ewentualnie temsyrolimusu) u chorego z progresją po leczeniu w pierwszej linii (np. pazopanibem). W badaniu III fazy ewerolimus podawano chorym z progresją w trakcie leczenia sorafenibem i/lub sunitynibem. Nie było jeszcze w tym okresie chorych z progresją po stosowaniu pazopanibu, ponieważ jest to lek „najmłodszy”, więc badanie nie mogło objąć tej grupy chorych. Jeśli więc zastosuje się „amerykański” sposób myślenia, to oczywiście można uznać, że jest wystarczająco dużo

przesłanek, aby u chorych z progresją w trakcie lub po leczeniu pazopanibem zastosować w drugiej lub trzeciej linii leczenia ewerolimus. Podejście „europejskie” nakazywałoby przeprowadzenie badania klinicznego. Pojawiłby się jednak istotny problem etyczny. W badaniu RECORD-1 w grupie kontrolnej zastosowano placebo, ponieważ wówczas było to możliwe do zaakceptowania. Jeśli jednak udowodniono przewagę ewerolimus nad placebo w tej populacji chorych, to powtórzenie takiego badania z grupą chorych otrzymujących placebo jest w zasadzie niemożliwe. Czy więc, w sytuacji braku badania klinicznego u osób z progresją po leczeniu pazopanibem, nie należy stosować ewerolimusu? Pod względem medycznym czekanie na wyniki badania, które jest z góry nie do zaakceptowania, byłoby chyba absurdem. Nasuwa się więc wniosek, że nie można wszystkich decyzji terapeutycznych opierać wyłącznie na wynikach badań klinicznych. Potrzebne jest jeszcze logiczne myślenie poparte wiedzą na temat choroby, leków i rezultatów zbliżonych badań klinicznych.

Coraz większa liczba leków, które obecnie i w przyszłości będzie można stosować w kolejnych liniach leczenia, stwarza następny problem. Leki często mają podobny mechanizm działania, ale różnią się na przykład profilem toksyczności. Wydaje się więc logiczne, że w wypadku wystąpienia nietolerancji na jeden lek można go zastąpić podobnym. Pojawia się pytanie, czy w takiej sytuacji następuje zmiana tylko leku czy również linii leczenia? Z pozoru nie ma to istotnego znaczenia, ale przy rygorystycznych warunkach finansowania leczenia prosta z pozoru zamiana może zamienić się w niemożliwy do rozwiązania problem. Z tego powodu autorzy niniejszej pracy proponują od razu przyjęcie założenia, że zmiana linii leczenia następuje tylko w wyniku progresji choroby.

Piśmiennictwo

- Potemski P. Czy znajomość biologii molekularnej raka nerki ma już dla onkologa znaczenie praktyczne? Poszukiwanie czynników predykcyjnych dla nowych leków. *Onkol. Prak. Klin.* 2010; 6: 14–20.
- Zołnierz J. Leczenie sekwencyjne z zastosowaniem inhibitorów kinaz u chorych z rozsiałym rakiem nerki. *Onkol. Prak. Klin.* 2010; 6: 21–28.
- Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., Van Poppel H., Crawford E.D. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J. Urol.* 2004; 171: 1071–1076.
- 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.
- Melichar B., Koralewski P., Ravaud A. i wsp. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2008; 8: 1470–1476.
- Rini B., Halabi S., Rosenberg J.E. i wsp. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5422–5428.
- Mendel D.B., Laird A.D., Xin X. i wsp. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 327–337.
- 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.
- Hutson T.E., Davis I.D., Machiels J.P. i wsp. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 475–480.
- 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.
- Schmelze T., Hall M.N. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000; 103: 253–262.
- Fingar D.C., Richardson C.J., Tee A.R., Cheatham L., Tsou C., Blenis J. mTOR controls cell cycle progression through its cell growth effectors S6K1 and 4E-BP1/eucaryotic translation factor 4E. *Mol. Cell Biol.* 2004; 24: 200–216.
- 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.* 2007; 25: 909–918.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. i wsp. (Global ARCC Trial). Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.
- Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. i wsp. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004; 64: 7099–7109.
- Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125–134.
- Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. Sorafenib for treatment of 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.
- Harris T.E., Lawrence J.C. Jr. TOR signaling. *Sci. STKE* 2003; 212: re 15.
- 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.
- Escudier B., Kataja V., and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 81–82.
- NCCN. Kidney Cancer. T2. Dostępne na: http://www.nccn.org/interactive/podcasts/mp3/annual_conference_2009/Kidney_GLs.asp.