

Jakub Żołnierek

Oddział Onkologii Europejskiego Centrum Zdrowia Otwock

Leczenie sekwencyjne z zastosowaniem inhibitorów kinaz u chorych z rozsiałym rakiem nerki

Sequential therapy with focus on TKI's in treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma

Adres do korespondencji:

Dr med. Jakub Żołnierek
Oddział Onkologii Europejskiego
Centrum Zdrowia Otwock
ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock
e-mail: jakub.zolnierek@ecz-otwock.pl

STRESZCZENIE

Do niedawna jedyną dostępną formą systemowego leczenia chorych na rozsiały raka nerki była immunoterapia — w Polsce z zastosowaniem interferonu alfa, rzadziej interleukiny 2. Niestety metoda ta ma ograniczoną skuteczność, choć niewątpliwą jej wartością jest możliwość uzyskania całkowitych remisji, wtedy zwykle tożsamy z wyleczeniem (kilka procent osób leczonych tą metodą). Od kilku lat w praktyce klinicznej wykorzystuje się leki nowej generacji — inhibitory kinaz tyrozynowych i serynowo-treoninowych oraz przeciwciała monoklonalne. Dzięki ich zastosowaniu obiektywne odpowiedzi można uzyskać częściej. Problem w tym, że choć leki z tej grupy znamienne wydłużają czas wolny od progresji choroby nowotworowej, to ich wpływ na całkowity czas przeżycia chorych nie jest już tak oczywisty, a całkowite remisje raka nerki w trakcie terapii są niezmiernie rzadkie. Nadal więc celem prowadzonego leczenia jest spowolnienie postępu choroby nowotworowej i — wtórnie — odsunięcie w czasie momentu, gdy osiągnie ona krytyczne zaawansowanie. Wyleczenia są praktycznie niemożliwe. Metodą zwiększenia korzyści klinicznej z prowadzenia farmakoterapii jest leczenie sekwencyjne. Ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących efektywności tej strategii postępowania. W pracy krótko omówiono to zagadnienie.

Słowa kluczowe: uogólniony rak nerki, terapia ukierunkowana, inhibitory kinaz tyrozynowych i serynowo-treoninowych, przeciwciała monoklonalne, leczenie sekwencyjne

ABSTRACT

Till recently the immunotherapy was the only option of systemic treatment in metastatic renal-cell carcinoma (mRCC) patients — in Poland based on interferon α , rarely interleukin 2. Unfortunately this method of therapy has limited efficiency nevertheless the potential generation of complete remissions (low percentage of treated patients), usually equal to cure, is the unquestionable advantage of its use. Novel drugs — tyrosine and serine-threonine kinases inhibitors and monoclonal antibodies have been broadly used in clinical practice for several years now. Due to their use the objective responses are seen more often. The problem is that despite the fact they significantly prolong progression free survival, their impact on overall survival is not clear and complete remissions are casuistic. Still the aim of pharmacotherapy is to decelerate the tumor growth and to delay the moment it reaches its critical burden. In fact the cure is still impossible. The sequential therapy is the option to improve clinical benefit of pharmacotherapy in this disease. There is growing body of evidence supporting clinical value of this strategy. The paper is the short discussion of the problem.

Key words: metastatic renal cell cancer, targeted therapy, tyrosine and serine-threonine kinases inhibitors, monoclonal antibodies, sequential therapy

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 1: 21–28

Wstęp

Istotnym problemem klinicznym związanym z rozpoznaniem rozsialego raka nerki (mRCC, *metastatic renal cell carcinoma*) jest jego oporność na dotychczas stosowane leczenie. Do niedawna jedyną metodą terapii choroby rozsianej przynoszącą pozytywny efekt była immunoterapia [małe lub średnie dawki interferonu alfa (IFN- α , *interferon alpha*) i kojarzonej z nim interleukiny 2 (IL-2, *interleukin 2*)] lub chemioimmunoterapia. Uwzględniając ograniczoną skuteczność takiego postępowania [1–3], określoną toksyczność cytokin oraz koszty ich zastosowania, wskazania do ich podawania są wąskie, a leczenie powinno być poprzedzone staranną kwalifikacją chorych.

Od kilku lat istnieje możliwość zastosowania w leczeniu tej choroby nowoczesnych leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinases inhibitors*) i serynowo-treoninowych (SKI, *serine-threonine kinases inhibitors*) oraz przeciwciał monoklonalnych. Dzięki ich wprowadzeniu do praktyki klinicznej można skutecznie hamować procesy molekularne odpowiedzialne za proliferację i ekspansję komórek raka nerki oraz neoangiogenezę. Znaczna część tych zjawisk jest efektem zaburzonej aktywności specyficznych receptorowych białek błonowych i kaskady uruchamianych przez nie przemian, nad którymi naturalne mechanizmy obronne utraciły kontrolę [4–10]. Zastosowanie leków nowej generacji ukierunkowanych na poszczególne ogniwa procesu przesyłu patologicznego sygnału ma szansę zahamowania postępu choroby nowotworowej.

W przypadku dotychczas zarejestrowanych leków nowej generacji w trakcie kontrolowanych badań klinicznych wykazano wyższy, w porównaniu z komparatorem, odsetek odpowiedzi obiektywnych i znamienne dłuższy czas wolny od progresji choroby nowotworowej. Tymi lekami są: sorafenib, sunitynib, bewacyzumab, temsyrolimus i ewerolimus [11–15]. W niedługiej przyszłości dołączy do nich oczekujący na rejestrację pazopanib [16]. Ponadto jakość życia chorych leczonych nowymi terapeutykami jest znamienne lepsza w porównaniu ze stosowanymi poprzednio cytokinami [17]. Niemniej — ponieważ mechanizm ich działania polega głównie na hamowaniu proliferacji komórek guza i neoangiogenezy — leki ukierunkowane wywołują przede wszystkim efekt cytostatyczny. Dlatego całkowite remisje zmian nowotworowych są wyjątkowo rzadkie, a w większości z badań rejestracyjnych nie dowiedziono pozytywnego wpływu tych leków na całkowity czas przeżycia chorych z rozsiałym rakiem nerki.

W tej sytuacji potrzebne są nowe rozwiązania, a możliwości jest kilka. Jedną z najbardziej obiecujących metod postępowania jest sekwencyjne stosowanie nowych preparatów [18]. Pomysł nie jest nowy, po-

nieważ część ze stosowanych leków posiada rejestrację nie w pierwszej, lecz w kolejnych liniach leczenia systemowego — po niepowodzeniu immunoterapii lub leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych szlaku naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). O ile algorytm postępowania w przypadku stwierdzenia rozsianej postaci raka nerki jest ustalony i obecnie już dość rozbudowany, o tyle postępowanie w przypadku progresji nadal jest przedmiotem licznych dyskusji. Ponadto istotne jest nie tylko leczenie zgodne z obowiązującym algorytmem, ale również świadomość konieczności umiejętnego planowania terapii — jeszcze przed jej rozpoczęciem czy w momencie jej inicjacji. Należy ustalić, od którego leku zacząć i który z leków wybrać w przypadku stwierdzenia pierwszej lub kolejnych progresji nowotworu, mając świadomość, że w miarę upływu czasu i postępu osiąganego zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu raka nerki, liczba chorych, którzy pomimo progresji będą mogli kwalifikować się do kolejnej linii leczenia, będzie coraz większa. Dostępne wyniki badań i analiz wskazują, że kolejność zastosowania poszczególnych substancji w leczeniu sekwencyjnym może mieć wpływ na całociowe wyniki leczenia chorych.

Doświadczenia w stosowaniu leczenia sekwencyjnego u chorych z rozsiałym rakiem nerki

Pojawienie się w krótkim czasie wielu nowych leków skutecznych w raku nerki stało się przyczynkiem do poszukiwania możliwości stosowania więcej niż jednej linii leczenia systemowego u takich chorych. Dotychczas najlepiej pod tym kątem zbadaną sekwencją leczenia jest stosowanie TKI po cytokinach.

Dwa najwcześniej zarejestrowane do leczenia raka nerkowokomórkowego preparaty — Nexavar (badanie TARGET) i Sutent (badanie 1006) — pomyślnie przeszły testy kliniczne w leczeniu drugiego rzutu po niepowodzeniu immunoterapii z zastosowaniem cytokin. Badanie TARGET przeprowadzono jako podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie III fazy z zastosowaniem sorafenibu u chorych z rozsiałym rakiem nerki, u których rokowanie według skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) było korzystne bądź pośrednie [11]. Ogółem do badania włączono 903 osoby. Już po wstępnej analizie zgromadzonych danych stwierdzono znamienne statystycznie różnice pod względem czasu wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) przy tolerowanej toksyczności sorafenibu na korzyść tego ostatniego [5,5 vs. 2,8 miesiąca, $p < 0,01$, współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,44]. Konsekwencją zaobserwowanych wyników była decyzja o włączeniu wszystkich chorych z grupy przyjmującej place-

bo mogących podjąć leczenie do grupy otrzymującej lek aktywny (*crossover*). Prawdopodobnie skutek tej decyzji dane z kolejnych analiz pośrednich nie wykazywały znamienności statystycznej w odniesieniu do poprawy przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w grupie otrzymującej sorafenib, mimo że różnica pod względem PFS nadal utrzymywała znamienność statystyczną. Dopiero po odcięciu danych chorych, którzy po odśledzeniu próby otrzymali sorafenib, stwierdzono znamienne statystycznie różnicę dotyczącą OS (17,8 vs. 14,3 miesiąca, $p = 0,029$, HR = 0,78).

Badanie 1006 zaprojektowano i przeprowadzono jako otwarte jednoramienne i wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy z sunitynibem w leczeniu chorych z rozsiałym rakiem nerki także po niepowodzeniu immunoterapii. Do tego badania włączono 106 chorych z uogólnionym rakiem nerki, którzy nie odnieśli korzyści z leczenia cytokinami. Mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 7,8–14,5 miesiąca), mediana całkowitego czasu przeżycia nie osiągnięto, przy czym 6-miesięczny czas przeżycia uzyskano u 79% badanych (95% CI: 70–86%).

Leczenie sekwencyjne to jedna ze strategii dająca szansę na poprawę wyników terapii chorych z rozsiałym rakiem nerki. Pozostałe opcje, takie jak modyfikacje dawkowania i schematów stosowania leków czy leczenie skojarzone, choć niewątpliwie ważne, z powodu toksyczności i bardzo wysokich kosztów mają ograniczone zastosowanie.

Wyżej omówiono dostępne opcje terapeutyczne po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem cytokiny. Jak wspomniano, algorytm postępowania jest tu ustalony. Niemniej wraz z upływem czasu i rosnącym doświadczeniem z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie problemem, jaki pojawił się w praktyce klinicznej, stało się niepowodzenie w trakcie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych — zwykle oporność wtórna, którą dokładniej omówiono w rozdziale *Dyskusja*. W tej sytuacji pojawiło się kilka pytań.

Po pierwsze: czy do przełamania obserwowanej oporności konieczne jest zastosowanie leku o odmiennym mechanizmie działania? Istotnych informacji dotyczących tego zagadnienia dostarczyły wyniki badania RECORD-1 z zastosowaniem ewerolimusu. Należy jednak odpowiedzieć na pytanie, czy w tej sytuacji nie wystarczyłoby zastosowanie innego inhibitora kinaz tyrozynowych.

Obecnie dostępne dane nie pozwalają na udzielenie prostej odpowiedzi. Decyzje muszą uwzględniać specyficzną sytuację, w jakiej znalazł się konkretny chory, ponieważ obie opcje mogą okazać się skuteczne.

Badanie RECORD-1 [15] było dużym, randomizowanym badaniem III fazy, oceniającym skuteczność

ewerolimusu — leku z grupy inhibitorów mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Do badania włączono chorych z rakiem nerkowokomórkowym, u których doszło do progresji podczas lub po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR-TKI), czyli sorafenibem, sunitynibem lub obydwoma tymi lekami. W badaniu mogli uczestniczyć także pacjenci leczeni wcześniej bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem α . Badanie objęło 416 chorych, który losowo przydzielano do grup odpowiednio otrzymujących ewerolimus i placebo w stosunku 2:1. Warto zauważyć, że wśród pacjentów uczestniczących w badaniu odpowiednio w grupach badanej i kontrolnej tylko sunitynib otrzymywało 46% i 43% chorych, tylko sorafenib 28% i 30%, zaś zarówno sorafenib i sunitynib — 26% badanych (w obu grupach). Około połowa osób włączonych do badania w ramach wcześniejszego leczenia systemowego raka nerki otrzymała IFN- α , a co piątą osobę leczono IL-2. U około 10% stosowano także leczenie oparte na bewacyzumabie. Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania był czas wolny od progresji. Pod tym względem wykazano skuteczność działania ewerolimusu mierzoną poprawą częstości progresji w grupie leku badanego (37% vs. 65% w grupie przyjmującej placebo, HR = 0,3, $p < 0,0001$). Mediana PFS wyniosła 4 miesiące wobec 1,9 miesiąca w grupie przyjmującej placebo. Sześciomiesięczny czas przeżycia wolnego od progresji uzyskano u 26% chorych w badanej grupie i 2% pacjentów w grupie kontrolnej. Co istotne, analizy podgrup wykazały, że zaobserwowana skuteczność ewerolimusu była porównywalna niezależnie od rodzaju oraz sekwencji wcześniejszego leczenia. W badaniu nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pod względem OS, co może być wynikiem decyzji o *crossover* podjętej po osiągnięciu przez badanie pierwszorzędownego punktu końcowego.

Ewerolimus stanowi więc skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z rakiem nerki leczonych TKI, u których doszło do progresji, a skuteczność ta jest taka sama bez względu na rodzaj oraz liczbę stosowanych wcześniej leków z grupy TKI.

Warto jednak zadać pytanie, czy sekwencyjne stosowanie TKI ma uzasadnienie i w jakiej kolejności leki te powinny być podawane. Mimo że oba obecnie stosowane TKI — sorafenib i sunitynib — należą do tej samej grupy leków, pewne różnice w ich mechanizmach działania mogą sugerować, że pomimo niepowodzenia w trakcie leczenia jednym z nich, zastosowanie drugiego nadal może wiązać się z uzyskaniem korzyści klinicznej dla chorego. Wydaje się, że sytuacja ta ma znaczenie, gdy uwzględni się fakt, że ewerolimus — inhibitor mTOR — wykazał skuteczność zarówno u chorych leczonych wcześniej jednym, jak i dwoma TKI. Nie

ma natomiast do tej pory żadnych danych dotyczących skuteczności innych leków po niepowodzeniu leczenia inhibitorami mTOR u chorych z rakiem nerki.

Dotychczas opublikowano wyniki kilku retrospektywnych analiz, które stwierdzają, że w przypadku progresji raka nerki w trakcie leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych można uzyskać dodatkową korzyść terapeutyczną, stosując inny lek z tej grupy — w przypadku tych publikacji sunitynib i sorafenib.

W pierwszej, opublikowanej w 2008 roku przez zespół z *Cleveland Clinic Taussig Cancer Center* [19], oceniono wpływ leczenia sorafenibem lub sunitynibem na odsetek odpowiedzi obiektywnych i czas wolny od progresji choroby nowotworowej u chorych z mRCC poddanych uprzednio leczeniu przeciwnowotworowemu. Ostatecznie przeanalizowano dane 30 chorych leczonych w pierwszej linii systemowo talidomidem (6 osób), lenalidomidem (5 osób), wolocyksymabem (przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw receptorowi intergrynowemu alfa-5 beta-1 — 6 osób), bewacyzumabem (7 chorych) oraz inhibitorami kinaz tyrozynowych: AG13736 (2 osoby), sorafenibem (4 chorych) i sunitynibem (5 chorych). Spośród nich u 16 zastosowano następowo sunitynib, a u 14 — sorafenib. U 23 chorych stwierdzono redukcję masy guza (średnio o 35% w trakcie leczenia sunitynibem i 14% w trakcie terapii sorafenibem) i zatrzymanie jego wzrostu, przy czym u 10 chorych (u 9 pacjentów, u których zastosowano sunitynib, oraz u 1 chorego otrzymującego sorafenib) uzyskano częściowe remisje choroby nowotworowej. U 70% osób leczonych sunitynibem w drugiej linii leczenia odpowiedzi, jakie udało się uzyskać w trakcie terapii tym lekiem, były lepsze niż te, które stwierdzono w czasie pierwszej linii farmakoterapii. Dotyczyło to na przykład 5 spośród 6 osób, u których leczenie rozpoczęto od zastosowania bewacyzumabu. Lepsza odpowiedź uzyskana w czasie leczenia pierwszej linii nie stanowiła korzystnego czynnika predykcyjnego dla leczenia drugiej linii opartego na sunitynibie lub sorafenibie. Autorzy publikacji szczegółowo przeanalizowali przebieg choroby u tych pacjentów, którzy otrzymali sekwencyjnie sunitynib i sorafenib: 5 chorych w kolejności jak wyżej oraz 4 w sekwencji odwrotnej. Zauważono, że możliwe jest uzyskanie znaczącego zmniejszenia wymiarów guza (nawet o 55%), niemniej nie udało się zidentyfikować istotnych różnic dotyczących PFS w zależności od zastosowanej sekwencji leczenia. Leczenie w obu grupach było dość dobrze tolerowane, a natężenie toksyczności porównywalne. Prezentowane tu dane są oczywiście bardzo skromne, a wyniki przeprowadzonej retrospektywnej jednoośrodkowej analizy należy traktować ostrożnie także ze względu na znaczne zróżnicowanie leczenia pierwszej linii, jakiemu poddani byli chorzy.

Dane dotyczące leczenia sekwencyjnego z zastosowaniem sorafenibu z następowym leczeniem sunitynibem (grupa A, n = 29) lub sekwencją odwrotną (grupa B, n = 20) dużo bardziej homogenicznej grupy chorych leczonych w Szpitalu Uniwersyteckim w Minnesocie oraz Centralnym Szpitalu Klinicznym MON w Warszawie zaprezentowano w 2009 roku [20].

Badaniem objęto głównie chorych z rozpoznaniem raka jasnokomórkowego nerki (> 80% przypadków) po nefrektomii (> 95% chorych) i korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC (> 90% przypadków). Część z nich — odpowiednio 55% i 80% dla grupy A i B — poddano uprzednio immunoterapii cytokinami. Mediana czasu trwania stabilizacji choroby nowotworowej w grupie A wyniosła 20 tygodni w porównaniu z 9,5 tygodniami w grupie B, podczas gdy mediana czasu do drugiej progresji (liczona od momentu rozpoczęcia terapii pierwszym lekiem) wyniosła odpowiednio 78 i 37 tygodni (HR = 3,0, p = 0,016), dowodząc większej skuteczności leczenia z zastosowaniem sekwencji sorafenib–sunitynib niż sekwencji odwrotnej. Ponadto u chorych, u których udało się uzyskać częściową odpowiedź lub stabilizację procesu nowotworowego w trakcie leczenia pierwszej linii, ryzyko progresji choroby podczas leczenia drugiej linii w opcji terapii sekwencyjnej było mniejsze (p = 0,011). Mediany czasu całkowitego przeżycia w grupie A i B wyniosły: 102 vs. 45 tygodni (p = 0,061).

Wyniki te, choć należy je interpretować ostrożnie, wskazują na większą korzyść z rozpoczęcia terapii od sorafenibu, a w przypadku stwierdzenia progresji zmiany leczenia na sunitynib — nie zaś odwrotnie. Pozornie są więc sprzeczne z dotychczasowymi publikacjami wyników badań rejestracyjnych dla obu leków i „twardych” danych dowodzących większych korzyści z zastosowania sunitynibu jako leczenia z wyboru w pierwszej linii farmakoterapii mRCC. Należy jednak pamiętać, że konstrukcja wspomnianych badań rejestracyjnych była odmienna i nie zostały one zaplanowane tak, by mogły odpowiedzieć na pytanie dotyczące optymalnej sekwencji obu leków do zastosowania. Wnioski omówionej wyżej publikacji wskazują, że mimo podobieństw w mechanizmie działania sunitynibu i sorafenibu różnice istnieją, kinom — puła kinaz — hamowany przez sunitynib, a mający znaczenie w biologii molekularnej raka nerki, jest szerszy oraz że nie ma pełnej krzyżowej oporności tych leków względem siebie.

Wyniki i wnioski płynące z kolejnej analizy [21] przeprowadzonej przez badaczy z 4 ośrodków we Francji są podobne. To największa dotychczas opublikowana analiza dotycząca tego zagadnienia. Na przestrzeni lat 2003–2006 grupę 90 chorych z rozpoznaniem rozsianego raka nerki leczono z zastosowaniem obu inhibitorów kinaz tyrozynowych w sekwencji. U 68 zastosowano sorafenib, a następnie, po stwierdzeniu progresji, sunitynib (grupa SO-SU). U pozostałych 22 leczonych chorych zastosowana kolejność była odwrotna (grupa

SU-SO). Średni czas trwania przerwy pomiędzy leczeniem jednym i drugim inhibitorem kinaz wyniósł 10 tygodni. W obu grupach dawkowanie leków było typowe i zgodne z zapisami charakterystyki obu produktów leczniczych. Ocenę efektywności przeprowadzono typowo na podstawie kryteriów odpowiedzi *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Typowe też były metody zastosowanych technik analizy statystycznej. Co istotne, u większości ($\geq 80\%$) chorych stwierdzono jasnokomórkowego raka nerki, uprzednio zastosowano immunoterapię cytokinami, a chorych zakwalifikowano do grupy o korzystnym lub pośrednim rokowaniu według skali prognostycznej MSKCC. Średni czas trwania leczenia w sekwencji sorafenib-sunitynib to 61 tygodni, podczas gdy dla kolejności odwrotnej wyniósł on 49 tygodni. W momencie przeprowadzania analizy 2/3 grupy zakończyło leczenie sekwencyjne z powodu progresji nowotworu lub śmierci, choć należy podkreślić, że w przypadku obu sekwencji tak zwany współczynnik kontroli będący sumą odsetka uzyskanych odpowiedzi obiektywnych i stabilizacji choroby nowotworowej wyniósł dla drugiej linii leczenia 60%. Mediana czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej w grupie pierwszej wyniosła 26 tygodni, podczas gdy w grupie drugiej — 22 tygodnie (HR = 0,78, 95% CI: 0,45–1,28; p = 0,31), a mediany całkowitego czasu przeżycia dla obu grup wyniosły odpowiednio 135 tygodni vs. 82 tygodnie (HR = 0,49, 95% CI: 0,16–0,96; p = 0,04). Tym samym dowiedziono, że mimo braku istotnych różnic w odniesieniu do PFS chorzy leczeni sekwencją sorafenib-sunitynib odnoszą wymierną korzyść w postaci znamiennej dłuższego czasu przeżycia przy podobnej, dobrej tolerancji prowadzonej terapii. Trzeba jednak nadmienić, że u 1/3 chorych w obu analizowanych grupach, u których możliwe było prześledzenie dalszego leczenia, zastosowano terapię kolejnego rzutu — głównie inhibitory m-TOR.

Opublikowana w 2009 roku analiza obejmująca 44 pacjentów leczonych sekwencją sorafenib-sunitynib w Niemczech [30] wykazała, że w grupie chorych, spośród których u 65% wcześniej stosowano także leczenie immunologiczne, u blisko 90% uzyskano odpowiedź na leczenie sorafenibem (PR lub SD), a u 54,4% obserwowano dalszą korzyść z leczenia sunitynibem w kolejnej linii. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 9,2 miesiąca po leczeniu sorafenibem oraz 5,7 miesiąca po leczeniu sunitynibem w kolejnej linii. Łączny czas do drugiej progresji choroby wyniósł 19 miesięcy, jednak dla chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie sunitynibem w kolejnej linii, był on znacząco dłuższy.

Ponieważ niemal wszystkie dotychczasowe analizy dotyczące sekwencyjnego stosowania TKI mają charakter retrospektywny i przeprowadzono je na stosunkowo nielicznych grupach, nie mogą być podstawą do

formułowania rekomendacji o najwyższym stopniu referencyjności, niemniej wskazują na potencjalną zasadność takiej strategii leczenia. Są jednocześnie dobrym punktem wyjścia do konstruowania hipotez badawczych dla kontrolowanych analiz o charakterze prospektywnym.

Logiczną próbą przełamania oporności wtórnej na TKI wydaje się zastosowanie leków o odmiennym mechanizmie działania. Są nimi inhibitory kinaz serynowo-treoninowych, które poprzez wiązanie z cytozolemowym kompleksem utworzonym z połączenia białka FK506 z innym — FKBP-12 wywierają hamujący wpływ na mTOR — kinazę pełniącą funkcję regulatorową w cyklu komórkowym. W ten sposób doprowadzają do zahamowania translacji kluczowych białek regulatorowych fazy G1 cyklu komórkowego poprzedzającego replikację. Tym samym uniemożliwiają przejście komórki do fazy S.

Efektywność ewerolimusu, jako przedstawiciela leków tej grupy, dowiedziona w badaniu RECORD-1 omówiono już wcześniej [16].

Inny problem poruszono w publikacji, która ukazała się w 2008 roku, a omawiała wyniki wieloośrodkowego badania fazy II oceniającego bezpieczeństwo i efektywność leczenia sunitynibem chorych z rozsia- nym rakiem nerki po niepowodzeniu leczenia bewacyzumabem (Avastin) — przeciwciałem monoklonalnym o odmiennym mechanizmie działania niż TKI — kojarzonym z IFN-alfa [22]. Celem pierwszorzędowym badania było ustalenie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*), a celami drugorzędowymi: czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DR, *duration of response*), całkowity czas przeżycia chorych (OS, *overall survival*) oraz toksyczność prowadzonego leczenia. Chorych (n = 61) leczono z zastosowaniem standardowego schematu i dawki sunitynibu, czyli 50 mg dziennie w cyklu 6-tygodniowym (4 tygodnie leczenia, następnie 2 tygodnie przerwy). Uzyskano ORR w wysokości 23,0% (95% CI: 13,2–35,5%). Stwierdzono, iż mediana PFS to 30,4 tygodnia (95% CI: 18,3–36,7 tygodnia), mediana DR — 44,1 tygodnia (95% CI: 25,0–102,7 tygodnia), a mediana OS — 47,1 tygodnia (95% CI: 36,9–79,4 tygodnia). Leczenie było dobrze tolerowane, a działania niepożądane terapii typowe dla sunitynibu, włączając umiarkowane uczucie osłabienia ogólnego, nadciśnienie tętnicze i reakcję skórą ręka-stopą. Ponadto ustalono, że wyjściowo mniejsze stężenia sVEGFR-3 i VEGF-C wiązały się z lepszą odpowiedzią na prowadzone leczenie — wydłużenie PFS i zwiększenie ORR — zatem białka te mogą być wartościowymi markerami predykcyjnymi. Uznano, że zastosowanie sunitynibu u chorych, u których leczenie bewacyzumabem nie pozwalało już na kontrolowanie choroby nowotworowej, jest bezpiecz-

ne i skuteczne. Ponadto w badaniu dowiedziono, że sunitynib hamuje przesyłanie sygnału przez szlaki odpowiedzialne za oporność na bewacyzumab.

Dyskusja

Wprowadzenie nowych leków to znaczący postęp w terapii rozlanego raka nerki. Dzięki ich zastosowaniu możliwe jest zwiększenie odsetka chorych, u których uzyskuje się odpowiedź na leczenie. Sukcesem jest znamienne statystycznie, ale co ważniejsze, również klinicznie, wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej, lepsza tolerancja leczenia i wyższa jakość życia chorych w trakcie trwania terapii.

W większości przypadków nie udało się z mocą statystyczną udowodnić pozytywnego wpływu leków nowej generacji na czas przeżycia chorych. Problem ten przynajmniej w części przypadków wynika z konstrukcji przeprowadzonych badań rejestracyjnych terapeutycznych ukierunkowanych. Jednak obserwacje kliniczne wskazują, że czas przeżycia chorych z rozpoznaniem mRCC na przestrzeni ostatnich kilku lat znacznie się wydłużył i jest obecnie niemal 2-krotnie dłuższy niż ten obserwowany w „erze” immunoterapii.

Należy zaznaczyć, że mimo tak dużego kroku naprzód nie można zapominać o roli cytokin w powstających algorytmach postępowania z chorymi z rozlanym rakiem nerki. Zastanawiając się nad sposobem postępowania u chorego dotąd nieleczonego, powinno się rozważyć możliwość zastosowania tej właśnie metody. Istnieje bowiem grupa pacjentów, którzy mogą skorzystać z tej opcji leczenia — typowo dotychczas nieleczeni farmakologicznie chorzy w młodym wieku, w dobrym stanie ogólnym, po nefrektomii z usunięciem guza pierwotnego jasnokomórkowego raka nerki, z metachronicznymi przerzutami ograniczonymi do płuc, u których rokowanie w skali MSKCC (znanej szeroko jako skala prognostyczna Motzera) jest korzystne. Immunoterapia daje możliwość uzyskania remisji, które w przypadku odpowiedzi całkowitych trwają długo i często mogą być uznane za wyleczenie. Takie zjawisko w grupie osób poddanych terapii lekami nowej generacji występuje niezmiernie rzadko — leki nowej generacji, w przeciwieństwie do immunoterapii, nie umożliwiają wyleczenia chorego. Obecnie sytuacja jest o tyle sprzyjająca, że IFN- α może być z powodzeniem i dodatkową korzyścią łączony z bewacyzumabem.

Dlatego leki nowej generacji powinny uzupełniać, a dopiero w przypadku dyskwalifikacji z leczenia cytokinami zastępować immunoterapię — trzeba przyznać — metodę starszą i niedoskonałą. Preparaty sorafenibu (Nexavar) i sunitynibu (Sutent), bewacyzumabu (Avastin), temsyrolimusu (Torisel) i ewerolimusu (Afinitor) uzyskały już rejestrację w leczeniu chorych na

raka nerki na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy, a pazopanib taką rejestrację uzyska w najbliższych miesiącach.

Obecnie wiadomo, że leczenie ukierunkowane jest kolejną metodą leczenia paliatywnego, które nie pozwala na wyleczenie chorego z mRCC. Całkowite remisje należą do rzadkości. Przykłady prowadzenia leczenia preparatami ukierunkowanymi przez 5–6 lat są coraz częstsze, jednak tak się dzieje przede wszystkim dlatego, że leki te mają rzeczywiście potencjał hamowania postępu choroby nowotworowej. Efektem ostatecznym jest raczej wydłużenie czasu przeżycia chorego niż wyleczenie.

Coraz częściej pojawiającym się problemem klinicznym jest postępowanie choroby w trakcie leczenia inhibitorem kinaz. Ma ono zwykle charakter wtórny, czyli przyjmuje postać progresji choroby nowotworowej, która następuje po wstępnych sukcesach terapii — nawet po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi w trakcie zastosowanego leczenia. Mechanizm molekularny oporności wtórnej prawdopodobnie polega na uruchomieniu, z następową dominacją, alternatywnych przemian molekularnych prowadzących do dalszej progresji nowotworu — zmianie ścieżek przesyłu sygnału w odpowiedzi na bodziec.

W tej sytuacji można sięgnąć po różne rozwiązania, ponieważ możliwości jest kilka.

Modyfikacja schematów stosowania i zmiany podawanych dawek dostępnych obecnie leków stanowi pierwszą z nich.

Kolejną formą przełamywania oporności może być stosowanie skojarzeń leków. Niemniej problemem, który wiąże się ze strategią leczenia skojarzonego, jest toksyczność połączeń lekowych. Obecnie znane są wyniki badań I fazy, w których oceniano skojarzenia: bewacyzumabu z temsyrolimusem (ASCO 2007) [23], bewacyzumabu z sunitynibem (ASCO 2008) [24] i temsyrolimusu z sunitynibem (ASCO 2008) [25]. W przypadku sorafenibu wiadomo już, że konieczna jest redukcja dawki leku, a badanie oceniające możliwość łącznego stosowania bewacyzumabu z sunitynibem musiało zostać przerwane z powodu poważnych działań niepożądanych. Podobny problem spowodował konieczność przerwania badania I fazy oceniającego łączne stosowanie temsyrolimusu z sunitynibem (ASCO 2008) [25]. Na wyniki badań II fazy trzeba jeszcze poczekać. Dlatego ta opcja, która powinna sprawdzać się w przypadku pierwotnej oporności na leki ukierunkowane, powinna być rezerwowana do leczenia chorych z cechami szybkiej progresji nowotworu niezależnej od podjętego leczenia systemowego pierwszej linii.

Wprowadzanie nowych preparatów jest problematyczne, ponieważ wymaga czasu. Proces projektowania, tworzenia i testowania leku na etapie przedklinicznym,

a następnie klinicznym w trzech fazach zajmuje średnio kilkanaście lat. Nowe terapeutyki wchodzą do praktyki klinicznej średnio co kilka lat.

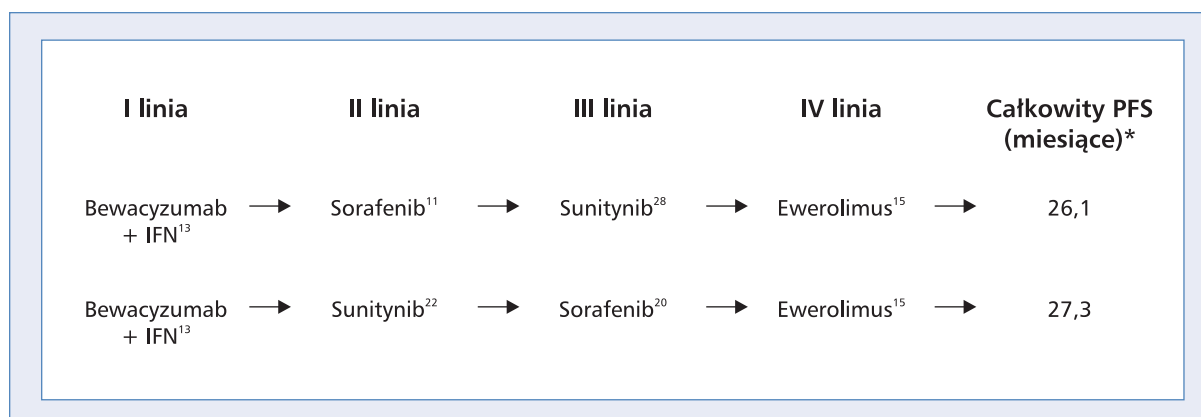
Uwzględniając powyższe omówienie, terapia sekwencyjna jest opcją atrakcyjną.

Przed wszystkim jest to opcja możliwa do realizacji w warunkach oddziałów onkologicznych z zastosowaniem kilku już zarejestrowanych preparatów. Dzięki temu jest leczeniem o przewidywalnej toksyczności i znanym profilu bezpieczeństwa. Jakość życia chorych poddanych leczeniu sekwencyjnemu także jest możliwa do przewidzenia, a onkolog prowadzący leczenie realizuje opiekę standardową, stosując znane sobie preparaty w typowych dla nich dawkach.

Ponadto wczesne dane przemawiają za dodatkową korzyścią kliniczną, jaką mogą odnieść chorzy z uogólnionym rakiem nerki dzięki sekwencyjnemu zastosowaniu leków. Mowa tu o wynikach badania AVOREN. Chorzy z tego badania, u których doszło do progresji choroby i którzy zostali z niego wyłączeni, otrzymywali leczenie kolejnego rzutu z zastosowaniem leków ukierunkowanych [13]. Otóż w badaniu tym chorych włączanych do leczenia poddawano stratyfikacji. Ponieważ sponsor badania założył — i słusznie — że dostępność innych leków nowej generacji, potencjalnie możliwych do zastosowania po wyłączeniu chorych z badania AVOREN, będzie inna w krajach Europy Zachodniej i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, zdecydował się między innymi na taką stratyfikację. Okazało się, że mediana całkowitego czasu przeżycia chorych leczonych w krajach Europy Środkowo-Wschodniej jest wyraźnie (2–3 miesiące) gorsza od mediany całkowitego czasu przeżycia chorych w Europie Zachodniej — głównie za sprawą braku dostępu do nowoczesnych, a zarejestrowanych w tym wskazaniu leków. Ponadto kolejna z analiz cząstkowych po-

zwoliła stwierdzić, że mediana całkowitego czasu przeżycia chorych, którzy po niepowodzeniu leczenia bewacyzumabem z IFN- α otrzymali TKI (grupa 96 chorych), jest wyższa niż w przypadku podania TKI po uprzednim leczeniu IFN- α w monoterapii ($n = 81$ chorych). Wyniosły one odpowiednio 38,6 miesiąca vs. 33,2 miesiąca [HR = 0,77 (95% CI: 0,51–1,15), $p = 0,1948$] [22]. Obecnie są to najlepsze wyniki dotyczące czasu przeżycia chorych z rozsiałym rakiem nerki, a uzyskane dzięki leczeniu sekwencyjnemu.

Jednocześnie wyniki dotychczasowych badań nad sekwencyjnym stosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych wskazują na możliwość skutecznej kontynuacji leczenia innym TKI po progresji w trakcie leczenia, jak również dowodzą bezpieczeństwa takiego leczenia — profil działań niepożądanych u chorych leczonych sekwencyjnie TKI nie różni się znacząco od toksyczności obserwowanej w trakcie leczenia wcześniejszej linii. Obecnie wydaje się, że uwzględniając całościowe wyniki leczenia, nieco większą skuteczność uzyskuje się przy wykorzystaniu sekwencji sorafenib–sunitynib, niemniej należy zauważyć, że także przy wykorzystaniu sekwencji odwrotnej w drugiej linii leczenia chorzy odnoszą korzyści z zastosowania kolejnego inhibitora kinaz. Mimo że prawie wszystkie dotychczas opublikowane na ten temat prace są badaniami retrospektywnymi, wydaje się, że powtarzalność płynących z nich wniosków może mieć znaczenie przy planowaniu leczenia. Odbiciem tego mogą być między innymi zalecenia *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), które dopuszczają jako jedną z opcji leczenia w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym sekwencyjne stosowanie sunitynibu i sorafenibu, jednocześnie warto pamiętać, że w badaniu III fazy z zastosowaniem ewerolimusu blisko 1/3 chorych stanowili pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali oba wcześniej zarejestrowane



Rycina 1. Propozycje leczenia sekwencyjnego. *Spekulacyjny model, w którym całkowity PFS jest sumą cząstkowych PFS uzyskanych w poszczególnych badaniach/analizach. PFS — czas wolny od progresji; IFN — interferon

Figure 1. Proposal of sequential therapy scheme. PFS — progression free survival; IFN — interferon

TKI, co świadczy o tym, że u części chorych takie leczenie faktycznie jest stosowane.

Mimo ukazujących się coraz liczniejszych danych [27–29] wciąż jednak nie ma całkowitej pewności co do tego, jaka powinna być optymalna kolejność stosowania poszczególnych dostępnych leków. Ważna wiedza płynąca z omówionych wyżej publikacji jest taka, że pomimo podobieństw w mechanizmie działania TKI różnice między nimi istnieją i są tak istotne, że warunkują brak pełnej krzyżowej oporności tych leków względem siebie.

Oczywiście kwestię kolejności stosowania leków powinny rozstrzygnąć prospektywne randomizowane badania kliniczne. Przykładem jest badanie *Sequential Two-agent Assessment in RCC Therapy (START)*, w którym ma uczestniczyć 240 chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka nerki, bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), po przebyciu zabiegu nefrektomii z usunięciem guza pierwotnego, dotychczas nieleczonych przyczynowo farmakologicznie — chorzy ci mają zostać losowo przydzieleni do grup otrzymujących leki zarejestrowane w leczeniu pierwszego rzutu, czyli bewacyzumab, sunitynib lub temsrolimus, w stosunku 1:1:1. W przypadku stwierdzenia progresji choroby nowotworowej mają oni zostać poddani kolejnej randomizacji z przydziałem któregoś z nie stosowanych w pierwszym rzucie leków. Innym niedawno rozpoczętym badaniem jest badanie SWITCH porównujące bezpośrednio sekwencję leczenia sorafenib–sunitynib z sekwencją sunitynib–sorafenib u chorych uprzednio nieleczonych, u których zastosowanie cyto-kin nie jest wskazane, zakładające włączenie 540 chorych. Niemniej na wyniki tych badań trzeba jeszcze poczekać.

Piśmiennictwo

1. Stebbing J., Gore M. The current status of interferon-alfa treatment in advanced renal cancer. *BJU International* 2001; 87: 599–601.
2. Steineck G., Strander H., Carbin B.E. i wsp. Recombinant leucocyte IFN alpha 2a and medroxyprogesteron in advanced renal cell carcinoma. *Acta. Oncol.* 1990; 29: 155–162.
3. Kriegmair M., Oberneder R., Hofstetter A. Interferon alpha and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1995; 45: 758–762.
4. Heinrich M.C., Blanke C.D., Druker B.J., Corless C.L. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: A novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1692–1703.
5. Cherrington J.M., Strawn L.M., Shawver L.K. New paradigms for treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv. Cancer Res.* 2000; 79: 1–38.
6. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J. Molec. Med.* 1999; 77: 527–543.
7. Fukumura D., Xavier R., Sugiura T. i wsp. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell* 1998; 94: 715–725.
8. Gale N.W., Yancopoulos G.D. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev.* 1999; 13: 1055–1066.
9. Gilliland D.G., Giffin J.D. Role of FLT3 in leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 2002; 9: 274–281.
10. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70.
11. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125–134.
12. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. i wsp. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.
13. Escudier B., Koralewski P., Pluzanska A. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *ASCO* 2007, abstr. 3.
14. 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.
15. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. i wsp. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
16. Sternberg C.N., Szczylik C., Lee E. i wsp. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 15S. abstr. 5021.
17. Szczylik C., Cella D., Eisen T. i wsp. Comparison of kidney cancer symptoms and quality of life (QoL) in renal cell cancer (RCC) patients (pts) receiving sorafenib vs interferon-(IFN). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): 15S. abstr. 9603.
18. Escudier B.J., Bellmunt J., Negrier S. i wsp. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- α 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract]. *ASCO* 2009; abstr. 5020.
19. Tamaskar I., Garcia J.A., Elson P. i wsp. Antitumor effect of sunitynib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J. Urol.* 2008; 179: 81–86.
20. Dudek A.Z., Zolnierok J., Dham A., Lindgren B.R., Szczylik C. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 61–67.
21. Sablin M.P., Negrier S., Ravaud A. i wsp. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2009; 182: 29–34.
22. Rini B.I., Michaelson M.D., Rosenberg J.E. i wsp. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3743–3748.
23. Merchan R.J., Liu G., Fitch T. i wsp. Phase I/II trial of CCI-779 and bevacizumab in stage IV renal cell carcinoma: Phase I safety and activity results. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl.): 18S. 5034.
24. Feldman D.R., Ginsberg M.S., Baum M. i wsp. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): 15S. abstr. 5100.
25. Fischer P., Patel P., Carducci M.A. i wsp. Phase I study combining treatment with temsirolimus and sunitinib malate in patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): 15S. abstr. 16020.
26. Escudier B., Goupil M.G., Massard C., Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115 (supl. 10): 2321–2326.
27. Richter S., Pfister D., Thuer D., Engelman U.H., Heidenreich A. Second-line treatment of progressive metastatic renal cell cancer with temsirolimus following first-line therapy with sinitinib or sorafenib. *Onkologie* 2008; 31 (supl. 4): 1–240. abstr. V684.
28. Choueiri T.K., Brick A.J., McDermott D. i wsp. Treatment and dosing patterns for angiogenesis inhibitors (AI) therapies in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *Ann. Oncol.* 2008; 1 (supl. 8). abstr. 593P.
29. Eichelberg C., Heuer R., Chun F.K. i wsp. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. *E. Urol.* 2008; 54: 1373–1378.
30. Heuer R., Eichelberg C., Zacharias M., Heinzer H. Sequential use of the tyrosin kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Eur. Urol.* 2009; 8 (supl.): 183. abstr. 251.