

Spis treści

Rak nerkowokomórkowy

Renal-cell carcinoma

Maciej Krzakowski C1

Mechanizm działania inhibitorów kinazy mTOR

Mechanism of mTOR inhibitors activity

Piotr J. Wysocki C3

Zastosowanie temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego

Temsirolimus in the treatment of advanced renal-cell carcinoma

Jakub Żołnerek C12

Opisy przypadków

Case reports

Renata Banaś C21

Tomasz Byrski C24

Anna Czerepińska C26

Marzena Chajewska-Ciekańska C28

Marzena Chajewska-Ciekańska C30

Marzena Chajewska-Ciekańska C32

Agnieszka Chaładaj-Kujawska C34

Artur Drobniak C36

Artur Drobniak C38

Małgorzata Majecka-Kotwica C40

Krzysztof Krzemieniecki, Joanna Streb C42

Barbara Radecka C45

Leszek Rumianowski C47

Leszek Rumianowski C49

Leszek Rumianowski C51

Anetta Śmietana C53

Piotr Tomczak C55

Piotr Tomczak C57

Piotr Tomczak C59

Tomasz Zemelka C61

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Rak nerkowokomórkowy

Renal-cell carcinoma

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

Pod względem morfologicznym RCC jest nowotworem zróżnicowanym — najczęściej (około 80%) rozpoznawanym typem histologicznym jest rak jasnokomórkowy, który w 55–70% przypadkach wiąże się z inaktywacją supresorowego genu *VHL* [2, 3]. Wspomniane zaburzenie genetyczne wiąże się z nadekspresją czynnika indukowanego hipoksją typu 1 α (*HIF1 α* , *hypoxia-inducible factor 1 α*) oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*VEGF*, *vascular endothelial growth factor*) i płytkowo-pochodnego czynnika wzrostu (*PDGF*, *platelet-derived growth factor*), które odgrywają istotną rolę w procesie rozwoju nowotworu i tworzeniu naczyń krwionośnych za pośrednictwem pobudzenia szlaku Raf/MEK/ERK [3]. Poza tym, w przebiegu RCC często występuje zaburzenie metabolicznego szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*), które jest również istotnym czynnikiem regulującym rozwój nowotworu [3].

U około 70–80% chorych RCC rozpoznaje się w stadium wczesnym, co oznacza możliwość pierwotnego leczenia chirurgicznego (nefrektomia doszczętna lub częściowa), natomiast u pozostałych 20–30% chorych w chwili rozpoznania stwierdza się przerzuty w odległych narządach. Spośród chorych poddawanych pier-

wotnej nefrektomii u 30–40% dochodzi do uogólnienia choroby, przy czym ryzyko nawrotu zależy od zaawansowania pierwotnego (guz i węzły chłonne) oraz mikroskopowej budowy (histologiczny typ nowotworu oraz obecność martwicy i naciekania naczyń) [4].

Chorzy z rozpoznaniem uogólnionego RCC stanowią bardzo poważny problem, aczkolwiek rokowanie jest zróżnicowane w zależności od prognostycznej kategorii. Przynależność do jednej z trzech kategorii prognostycznych (rokowanie korzystne, pośrednie lub niekorzystne) wyznacza obecność czynników, które zidentyfikowano w badaniu *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) [5]. Klasyfikacja MSKCC uwzględnia ocenę pięciu wskaźników (upośledzony stan ogólnej sprawności, obniżenie stężenia hemoglobiny, podwyższenie aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego, podwyższenie stężenia wapnia i krótki czas od rozpoznania nowotworu do wystąpienia nawrotu choroby) — w zależności od liczby wymienionych czynników ustalana jest prognostyczna kategoria. Istotny wpływ na rokowanie ma — poza wymienionymi czynnikami — stan nerki zajętej nowotworem (wykonana nefrektomia lub brak zabiegu) oraz liczba narządów z przerzutami raka (1 lub więcej).

Trudności w zakresie postępowania u chorych na uogólnionego RCC dotyczą przede wszystkim leczenia — RCC należy do nowotworów opornych na leki o działaniu cytotoksycznym, a obiektywne korzyści w następstwie stosowania immunoterapii cytokinami (interferon α i/lub interleukina 2) dotyczą zaledwie 10–15% chorych [6]. Wartościowym postępowaniem jest wycięcie przerzutów oraz wykonanie nefrektomii [7], co zawsze należy rozważyć podczas planowania leczenia uogólnionego RCC (w tym — przed planowanym leczeniem systemowym).

W ciągu ostatniej dekady istotnie poszerzył się zakres możliwości leczenia zaawansowanego RCC w związku z wprowadzeniem do klinicznej praktyki leków o działaniu hamującym angiogenezę (drobnocząsteczkowe inhibitory wielokinazowe — sunitynib

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
 Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
 e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C1–C2
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

i sorafenib oraz monoklonalne przeciwciało — bewacyzumab) i inhibitorów mTOR (temsirolimus i ewerolimus). Wymienione leki poddano ocenie w ramach klinicznych badań I–III fazy — wyniki badań III fazy wykazały możliwość uzyskania korzyści pod względem przeżycia chorych, były one znamienne pod względem statystycznym i klinicznym [8–12]. Cytostatyczny charakter działania omawianych leków sprawia, że korzyści w zakresie przeżycia chorych nie są bezwzględnie następstwem wysokich wskaźników obiektywnych odpowiedzi. Charakterystyka działań niepożądanych wspomnianych leków różni się w porównaniu z chemioterapią, co wskazuje na konieczność stosowania nowych zasad kwalifikowania chorych oraz nadzoru przebiegu leczenia.

Jednocześnie należy pamiętać o istnieniu wątpliwości na temat metodologii badań, co — przynajmniej w odniesieniu do niektórych leków ukierunkowanych molekularnie — jest przyczyną kontrowersji w ich klinicznym wykorzystaniu. W przypadku żadnego z omawianych leków nie określono czynników o znaczeniu predykcyjnym. Należy pamiętać, że do wszystkich cytowanych badań kwalifikowano chorych o tak zwanej optymalnej charakterystyce klinicznej. Nie można również pominąć ekonomicznych aspektów, ponieważ koszt omawianych leków jest znacznie wyższy w porównaniu z tradycyjnymi metodami postępowania.

Nowe metody leczenia zaawansowanego RCC powinny niewątpliwie zostać poddane racjonalnej ocenie w celu stworzenia zasad właściwego ich wykorzystania w klinicznej praktyce. Obecny stan wiedzy uzasadnia stosowanie sunitynibu lub bewacyzumabu łącznie z interferonem α w ramach pierwszej linii leczenia chorych, którzy należą do kategorii korzystnego lub pośredniego rokowania według MSKCC (1–2 negatywne czynniki prognostyczne). Sorafenib w ramach pierwszej linii leczenia może być stosowany wyłącznie u chorych z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania sunitynibu lub bewacyzumabu z interferonem α , aczkolwiek poziom naukowych dowodów jest w tym przypadku niższy. W przypadku chorych, którzy należą do kategorii niekorzystnego rokowania według MSKCC (przynajmniej 3 negatywne czynniki prognostyczne), należy rozważyć możliwość zastosowania temsirolimusu. Sorafenib oraz ewerolimus mogą — u wybranych chorych — stanowić wartościowe leczenie drugiej linii.

Niewątpliwie konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań prospektywnych w celu optymalizacji wykorzystania leków ukierunkowanych molekularnie w zaawansowanym RCC — niezbędne jest określenie czynników o znaczeniu predykcyjnym, najlepszego postępowania w grupie chorych z kategorii korzystnego rokowania oraz najbardziej skutecznego i bezpiecznego postępowania sekwencyjnego.

W niniejszym suplemencie czasopisma *Onkologia w Praktyce Klinicznej* omówiono niektóre z najistotniejszych zagadnień leczenia zaawansowanego RCC — przedstawiono molekularne uwarunkowania RCC ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia szlaku mTOR i możliwości terapeutycznego oddziaływania w tym zakresie oraz zaprezentowano opisy przypadków klinicznych, które nawiązują do omawianej tematyki.

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. 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.
3. Costa L.J., Drabkin H.A. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *Oncologist* 2007; 12: 1404–1415.
4. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A. i wsp. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol. Clin. North Am.* 2003; 30: 843–852.
5. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. i wsp. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530–2540.
6. Gitlitz B.J., Figlin R.A. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol. Clin. North Am.* 2003; 30: 589–600.
7. Eggener S.E., Yossepowitch O., Kundu S., Motzer R.J., Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2008; 180: 873–878.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

Piotr J. Wysocki

Oddział Chemioterapii Wielkopolskie Centrum Onkologii, Katedra Biotechnologii Medycznej Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Mechanizm działania inhibitorów kinazy mTOR

Mechanism of mTOR inhibitors activity

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Piotr J. Wysocki
 Oddział Chemioterapii
 Wielkopolskie Centrum Onkologii
 ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
 e-mail: pwysocki@plusnet.pl

STRESZCZENIE

Leczenie ukierunkowane molekularnie stanowi obecnie podstawę terapii raka nerkowo-komórkowego nerki. Grupami leków o najszerszym zastosowaniu są inhibitory kinazy tyrozynowej oraz inhibitory kinazy seroninowo-treoninowej mTOR, którym poświęcono niniejsze opracowanie. Omówiono szlaki przekazywania sygnału z udziałem kinazy mTOR, jej rolę, a także uwarunkowania regulacji aktywności oraz związek z neoangiogenezą nowotworową. Podkreślono istotną rolę jaką odgrywa rapamycyna oraz jej analogi a szczególnie temsyrolimus w terapii raka nerkowokomórkowego.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, leczenie ukierunkowane molekularnie, inhibitory kinazy mTOR

ABSTRACT

Molecular targeted therapy is recently the most important therapy in renal cell carcinoma. Tyrosine kinase inhibitors and mTOR — the serine-threonine kinase inhibitors, which are the subject of the paper are the main groups of drugs used in the therapy. The mTOR signaling pathways and activity regulation as well as its role in neoangiogenesis are presented. The role of rapamycin and its analogs, mainly temsirolimus in renal cell carcinoma therapy was underlined.

Key words: renal cell carcinoma, molecular targeted therapy, mTOR inhibitors

Onkol. Prak. Klin. 2009; Supl. C: C3-C11

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C3-C11
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

W ciągu ostatnich 5 lat metody ukierunkowane molekularnie spowodowały przełom w leczeniu uogólnionego raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal-cell carcinoma*). Zdefiniowanie celów molekularnych mających kluczowe znaczenie w procesach rozwoju i progresji raka nerki pozwoliło na opracowanie leków blokujących określone etapy transdukcji sygnału od receptorów błonowych do jądra komórkowego. Część dostępnych leków zarejestrowanych w leczeniu RCC zaburza funkcje receptorów związanych z kinazą tyrozynową przez eliminowanie ligandów, na przykład VEGF (bewacyzumab) lub przez bezpośrednie hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej związanej z receptorem błonowym (sorafenib oraz sunitynib). Inną grupę leków stanowią inhibitory kinazy mTOR (*mammalian*

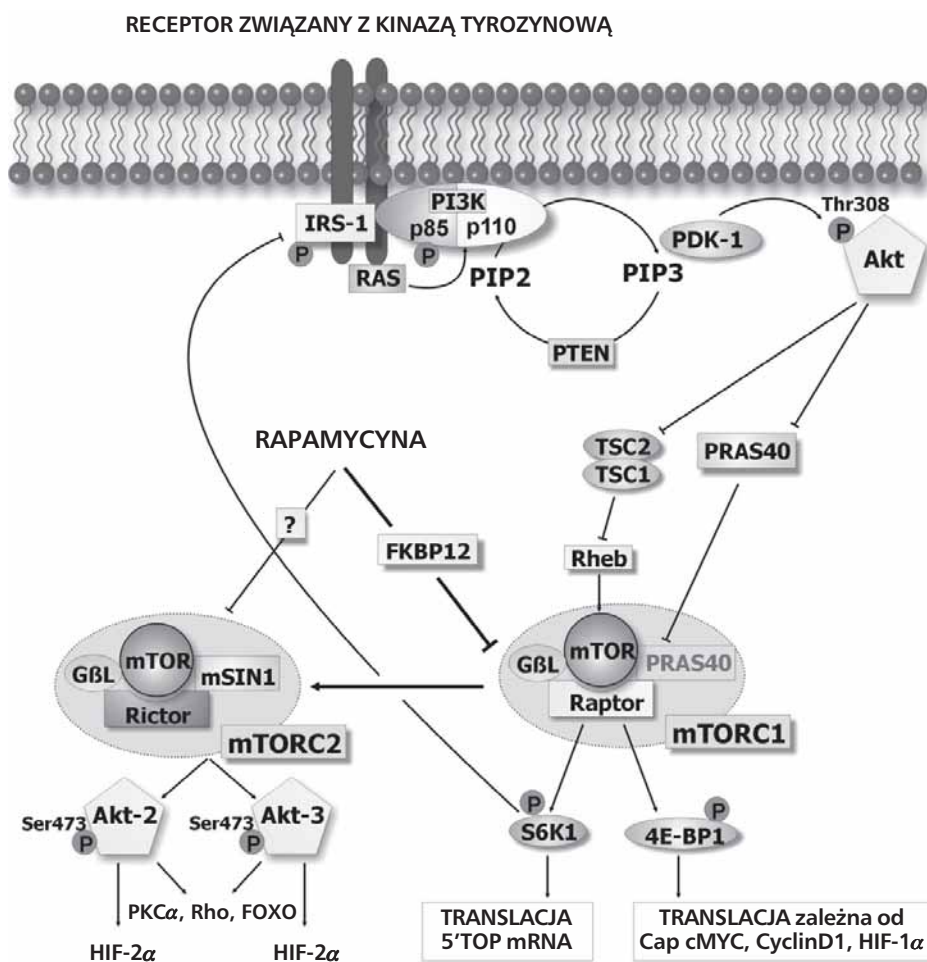
target of rapamycine), które również okazały się skuteczne w leczeniu chorych na uogólnionego RCC. Temsyrolimus oraz ewerolimus hamują aktywność kinazy seroninowo-treoninowej mTOR, która odgrywa kluczową rolę w modulowaniu wzrostu, proliferacji i metabolizmu komórki w odpowiedzi na sygnały pochodzące z aktywowanych receptorów błonowych i sygnały związane ze zmianami stężenia tlenu lub substratów energetycznych (węglowodany, aminokwasy). W badaniu klinicznym III fazy temsyrolimus istotnie wpływał na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia do progresji chorych na uogólnionego RCC z grupy złego rokowania [1]. Z kolei ewerolimus wpływał na istotne wydłużenie czasu przeżycia do progresji chorych na uogólnionego RCC, których wcześniej leczono inhibitorami kinaz tyrozynowych (sunitynib i/lub sorafenib) [2]. Oba leki są pochodnymi rapamycyny, przy

czym everolimus jest analogiem tej substancji, natomiast temsirolimus jest metabolizowany do rapamycyny (syrolimus). Większość badań *in vitro* i *in vivo*, charakteryzujących mechanizmy działania inhibitorów mTOR, oceniała efekt rapamycyny i dlatego w niniejszym artykule omówiono mechanizmy działania blokerów kinazy mTOR w kontekście badań nad efektem biologicznym rapamycyny.

Szlak sygnałowy PI3K/AKT/mTOR

Kaskada transdukcji sygnału — kinaza fosfatidyloinozytolowa 3 (PI3K, *phosphatidylinositol 3 kinase*) /AKT/mTOR — stanowi jeden z trzech głównych szlaków sygnałowych związanych z aktywnością kinaz tyrozynowych receptorów (RTK, *receptor tyrosine kinase*), które zidentyfikowano w komórkach nowotworowych (ryc. 1) [3]. Dwa pozostałe szlaki to szlak kinazy białkowej C [białka rodziny PKC (*protein kinase C*)] [4, 5]

i szlak RAS/MAPK (kinazy RAS-RAF-MEK-ERK) [6]. Wiele różnych receptorów związanych z kinazą tyrozynową, które ulegają ekspresji lub nadekspresji w komórkach nowotworowych, komórkach śródbłonna lub komórkach podścieliska, między innymi receptor dla naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu 1 (VEGFR-1, *vascular endothelial growth factor receptor*) [7], receptor dla płytkowych czynników wzrostu (PDGFR- α , *platelet-derived growth factor receptor α*) [8], receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 1 (EGFR1, *epidermal growth factor 1*) [9] lub c-MET [10], wykorzystuje szlak sygnałowy PI3K/AKT/mTOR w celu modulowania fenotypu i biologii komórek nowotworu. Aktywacja RTK prowadzi do autofosforylacji domeny cytoplazmatycznej, która następnie oddziałuje z podjednostką regulatorową (p85) kinazy fosfatidyloinozytolo-3-fosforanową (PI3K). Podjednostka p85 może ulegać również pośredniej aktywacji poprzez kontakt z substratem receptora insulinowego (IRS-1/2, *insulin-receptor substrates 1/2*) [11]. Aktywacja p85 prowadzi do



Rycina 1. Szlak sygnałowy PI3K/AKT/mTOR i funkcja kinazy mTOR

Figure 1. PI3K/AKT/mTOR pathway and mTOR downstream targets

aktywacji podjednostki katalitycznej PI3K — (p110), która pośredniczy w konwersji fosfatydyloinozytolo-4,5-dwufosforanu (PIP2, *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate*) w fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trifosforan (PIP3, *phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate*), przenosząc grupę γ -fosforanową z ATP. Aktywowana przez RTK kinaza RAS może również aktywować PI3K poprzez bezpośredni kontakt z podjednostką p110 [3]. Aktywność PI3K jest hamowana przez homolog fosfatazy i tensyny (PTEN, *phosphatidylinositol phosphate 3'-phosphatase*), który defosforyluje PIP3. Analiza mechanizmów molekularnych warunkujących występowanie nowotworów w zespole Cowdena wykazała, że predyspozycja do występowania chorób nowotworowych jest związana z uszkodzeniem genu supresorowego PTEN i w konsekwencji z brakiem aktywności fosfatazy PTEN. Aktywowana PI3K wytwarza PIP3 na wewnętrznej powierzchni błony komórkowej, który następnie aktywuje kinazę seroninowo-treoninową AKT. Rodzina białek AKT składa się z 3 kinaz (AKT1, AKT2, AKT3). Na wewnętrznej powierzchni błony komórkowej kinaza AKT ulega fosforylacji w pozycji Thr308 w wyniku działania kinazy białkowej 1 zależnej od 3-fosfatydyloinozytolo (PDK1, *phosphoinositide-dependent kinase 1*) [12]. Maksymalna aktywność AKT wymaga dodatkowej fosforylacji przez fosfoinozytolo-zależną kinazę 2 (PDK2, *phosphoinositide-dependent kinase 2*) w pozycji Ser473 [13]. Po aktywacji AKT przemieszcza się do cytoplazmy i jądra, gdzie fosforyluje szereg białek z motywem RXXXS/T, które są najczęściej zaangażowane w kontrolę proliferacji i apoptozy [14]. Jednym z kluczowych elementów aktywowanych przez AKT jest kinaza seroninowo-treoninowa mTOR. Rodzina białek TOR ma różnorodne funkcje i uczestniczy w regulacji wielu procesów komórkowych (np. inicjacja transkrypcji mRNA) i translacji białek. Dodatkowo uczestniczy w organizowaniu cytoszkieletu aktynowego, przemieszczaniu struktur śródcytoplazmatycznych, degradacji białek, kaskadzie sygnałowej PKC i biogenezie rybosomalnej [15, 16]. Białko mTOR reguluje ważne szlaki sygnałowe i bierze udział w modulacji i przekazywaniu sygnałów od receptorów błonowych, które pobudzają proliferację komórkową [17]. Białko mTOR występuje w dwóch podstawowych kompleksach makromolekularnych: mTORC1 i mTORC2. W skład obu kompleksów oprócz mTOR wchodzi dodatkowo białko G β L (*G protein β -subunit like protein*) i raptor (*regulatory associated protein of mTOR*) (w mTORC1) lub rictor (*rapamycin — insensitive companion of mTOR*) (w mTORC2) [17–21]. Kompleks mTORC1 fosforyluje dobrze scharakteryzowane białka efektorowe — S6 kinazę 1 (S6K1, p70^{S6K}) i białko wiążące wczesny eukariotyczny czynnik inicjujący 4E (eIF4E) — 4EBP1, z kolei mTORC2 kontroluje cytoszkielet aktynowy oraz reguluje aktywność AKT/PKB [22, 23]. Fosforylowany AKT może aktywować

mTORC1 poprzez 2 szlaki, w których uczestniczą kompleks TSC1/TSC2 lub białko PRAS40 [24]. W komórce posiadającej adekwatną ilość substancji odżywczych AKT inaktywuje kompleks supresorowy TSC1/TSC2 poprzez fosforylowanie TSC2 (tuberyna), która odłącza się od TSC1 (hamartyna) [25]. W konsekwencji TSC1/TSC2 przestaje hamować aktywność białka Rheb (białko wiążące GTP), które po przejściu z nieaktywnego stanu GDP do aktywnego GTP może bezpośrednio aktywować kompleks mTORC1 [25]. Jak wcześniej wspomniano, AKT może aktywować mTOR również przez szlak angażujący białko PRAS40 (bogaty w prolinę substrat AKT) [26]. Poddany defosforylacji PRAS40 łączy się z białkiem raptor i powoduje odłączenie go od kompleksu mTORC1 w sposób analogiczny do obserwowanego w przypadku obecności rapamycyny. Fosforylacja PRAS40 przez AKT wyłącza jego hamujący wpływ na mTORC1 [26]. Ostatnie badania sugerują, że PRAS40 może odgrywać kluczową rolę w aktywacji mTORC1 w komórkach nowotworowych z konstytutywnie aktywowanym AKT [24].

Fosforylowany mTORC1 moduluje procesy replikacji komórkowej przez 2 szlaki sygnałowe (S6K1 i 4EBP1), które kontrolują translację określonych genów [18]. W niepobudzonych komórkach niefosforylowany 4EBP1, wiążąc się silnie z eIF4E, hamuje procesy translacji białek. W komórce, po stymulacji przez hormony, czynniki wzrostu, mitogeny 4EBP1 jest fosforylowany przez mTOR oraz inne kinazy i oddziela się od eIF4E. Wolny eIF4E wiąże się następnie z innymi eukariotycznymi czynnikami inicjującymi (A, B, G) i wspólnie z nimi tworzy kompleks eIF4F, który umożliwia inicjację procesu translacji białek, takich jak c-MYC, cyklina D1 czy dekarboksylaza ornitynowa. Białka te są niezbędne do inicjacji transformacji komórki z fazy G1 do S cyklu mitotycznego [27, 28]. Dodatkowo, fosforylacja 4EBP1 powoduje wzrost syntezy czynnika indukowanego hipoksją α (HIF-1 α , *hypoxia-inducible factor 1 α*) [29, 30]. Innym bezpośrednim celem mTOR jest S6K1. Fosforylacja S6K1 powoduje translację tzw. 5'TOP mRNA. 5'TOP mRNA koduje elementy kluczowe dla procesów translacji białek w tym białka rybosomalne, czynniki elongujące oraz inne białka niezbędne w procesie przejścia z fazy G1 do S [31]. Dodatkową funkcją S6K1 jest negatywna regulacja szlaku PI3K/AKT/mTOR przez bezpośrednie hamowanie aktywności IRS-1 [32].

W ostatnim czasie zaczęto zwracać coraz większą uwagę na rolę kompleksu mTORC2 w komórkach nowotworowych. Wykazano, że mTORC2 działa jako zależna od fosfatydyloinozytolo kinaza 2 (PDK2), powodując fosforylację AKT w pozycji seryny [21]. Fosforylacja AKT w pozycji Ser473 umożliwia tej kinazie fosforylowanie i inaktywowanie białek FOXO odgrywających rolę czynnika transkrypcyjnego i aktywatora apop-

toży [33]. Aktywność kompleksu mTORC2 jest ściśle zależna od obecności białka mSIN1, stabilizującego cały kompleks. Tym samym białko mSIN1 może stanowić potencjalny cel terapeutyczny strategii ukierunkowanych na hamowanie funkcji mTORC2. Toschi i wsp. wykazali, że aktywność mTORC2 jest odpowiedzialna za transkrypcję dwóch czynników indukowanych hipoksją: HIF-1 α i HIF-2 α . Aktualnie uważa się, że transkrypcja HIF-1 α jest kontrolowana przez oba kompleksy zawierające mTOR — mTORC1 i mTORC2, natomiast transkrypcja HIF-2 α zależy całkowicie od aktywności kompleksu mTORC2 [30].

Regulacja mTOR w komórkach nowotworowych

Aktywacja mTOR w komórkach nowotworowych głównie zależy od pobudzenia szlaku PI3K/AKT/mTOR. Wobec braku dowodów na występowanie spontanicznej aktywacji kinazy mTOR w następstwie mutacji jedyną możliwością jej pobudzenia jest stymulacja przez leżące wyżej elementy kaskady sygnałowej. Pierwszym etapem, którego pobudzenie może prowadzić do aktywacji mTOR, są kinazy tyrozynowe receptorów błonowych. Mutacja lub nadekspresja receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (ErbB1-4), PDGFR/KIT, IGF1R powodują aktywację PI3K [17]. Schips i wsp. wykazali, że insulionopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor*) i jego receptor IGF-1R ulegają nadekspresji odpowiednio u około 80% i 30% chorych na jasnokomórkowego RCC [34]. Nadekspresję EGFR1 i jego liganda czynnika wzrostu nowotworu alfa (TGF- α , *tumor growth factor alfa*) stwierdzano odpowiednio w 80% [35] i 60% przypadków [36]. Utrata lub obniżenie aktywności białka PTEN, które często występują w RCC, również prowadzi do wzrostu aktywności szlaku PI3K/AKT/mTOR [37–39]. Obniżona aktywność PTEN może być uwarunkowana różnymi czynnikami w poszczególnych nowotworach. Najwyższy odsetek mutacji genu *PTEN* (ponad 50%) obserwuje się w rakach błony śluzowej macicy [40]. Aktywność genu *PTEN* jest kontrolowana przez mechanizmy zarówno genetyczne (białko EGR1) [41], jak i epigenetyczne (metylacja promotora) [42]. W RCC za obniżenie ekspresji *PTEN* odpowiada właśnie epigenetyczne wyciszenie promotora [43]. W większości linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca pomimo braku mutacji genu *PTEN* nie stwierdza się obecności kodowanego przez niego białka, co wynika z braku ekspresji EGR1 [44]. Aktywność mTOR podlega również negatywnej kontroli przez białko TP53, uwarunkowanej aktywacją AMP kinazy oraz obecnością kompleksu TSC1/2 [45]. Mutacje w obrębie genów kodujących tuberynę lub hamartynę są charakterystyczne dla

genetycznie uwarunkowanego stwardnienia guzowego. Cechą charakterystyczną tej choroby jest tworzenie łagodnych guzów typu *hamartoma* lub *angiomyolipoma* oraz nowotworów nerki [46]. Kolejnym białkiem regulującym aktywność mTOR okazał się być czynnik hamujący wzrost komórek białaczki promielocytowej (PML, *promyelocytic leukemia*), który jest często nieaktywny w komórkach nowotworowych [47, 48]. Supresor wzrostu PML przez bezpośredni kontakt z mTOR wymusza jego przemieszczenie do jądra komórkowego, co uniemożliwia połączenie mTORC1 z białkiem Rheb [48].

Szlak mTOR w RCC

Kluczowe czynniki transkrypcyjne, które warunkują ekspresję szeregu genów odpowiedzialnych za cechy złośliwości komórek RCC, stanowią HIF. Z definicji są one również jednymi z najważniejszych białek regulujących odpowiedź komórek na niedotlenienie [49]. Czynnik HIF składa się z dwóch podjednostek — HIF- α i HIF- β . Do tej pory opisano 3 izoformy podjednostek HIF- α . Pierwszym zidentyfikowanym czynnikiem był HIF-1 α opisany jako czynnik regulujący ekspresję erytropoetyny w odpowiedzi na niskie stężenia tlenu [50]. Pozostałymi izoformami są HIF-2 α oraz HIF-3 α . Czynnik HIF-3 α , znany również jako IPAS (*inhibitory PAS domain protein*), jest inhibitorem transkrypcji, pozytywnie regulowanym przez HIF-1 α [51, 52]. Aktywność HIF-1 i HIF-2 jest regulowana przez stężenie dostępnych podjednostek HIF-1 α i HIF-2 α . W komórkach RCC, nawet w przypadku prawidłowych stężeń tlenu, obserwuje się patologicznie wysokie stężenia obu podjednostek α . Zjawisko wiąże się z dwoma mechanizmami — upośledzoną funkcją białka VHL (*von Hippel-Lindau*) oraz nadmierną aktywnością mTOR. Produkt genu VHL należy do kompleksu białkowego ubikwitynującego podjednostki HIF- α [14]. W warunkach prawidłowego utleniania podjednostki HIF- α ulegają enzymatycznej hydroksylacji i ubikwitynacji w wyniku działania kompleksu białkowego VHL, co w konsekwencji prowadzi do degradacji proteasomalnej. W niedotlenionych komórkach lub w komórkach pozbawionych funkcjonalnego białka VHL podjednostki HIF- α nie ulegają hydroksylacji i ubikwitynacji, co prowadzi do nadmiernej akumulacji podjednostek α i ich translokacji do jądra komórkowego, gdzie po połączeniu z podjednostkami β [HIF-1 α łączy się z czynnikiem biorącym udział w odpowiedzi komórki na ksenobiotyki (ARNT, *aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator*), a HIF-2 α z ARNT2] wiążą się z DNA w miejscu występowania elementów odpowiedzi na hipoksję (HRE, *hypoxia response element*) [53, 54]. Kompleks mTORC1 poprzez 4EBP1 indukuje ekspresję HIF-1 α ,

a mTORC2 indukuje ekspresję HIF-1 α przez fosforylację AKT3 i HIF-2 α poprzez AKT2 [30]. Rapamycyna blokuje kompleks mTORC1 (uniemożliwia połączenie mTOR z białkiem raptor) i w konsekwencji upośledza transkrypcję HIF-1 α . Ostatnio wykazano jednak, że długotrwała ekspozycja komórek nowotworowych na rapamycynę prowadzi również do zahamowania potencjalnie niewrażliwego na rapamycynę kompleksu mTORC2 [55]. W następstwie dochodzi również do zablokowania ekspresji HIF-2 α , co skutkuje zahamowaniem ekspresji genów kontrolowanych przez czynnik HIF-2.

Czynnik HIF-1 α nie tylko pośredniczy w stymulacji metabolizmu beztlenowego, zwiększając liczbę receptorów powierzchniowych GLUT-1 (*ubiquitous glucose transporter 1*) i enzymów glikolitycznych, ale również hamuje metabolizm tlenowy poprzez aktywację kinazy dehydrogenazy pirogronianowej (PDK1, *3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1*) [56]. Kinaza PDK1 przez fosforylację dehydrogenazy pirogronianowej hamuje konwersję pirogronianu do acetylo-CoA i obniża zapotrzebowanie komórki na tlen w warunkach hipoksji [57, 58]. Czynniki HIF indukują transkrypcję szeregu genów, których produkty ściśle wiążą się z procesem powstawania przerzutów. Receptor chemokinowy CXCR4, uważany za jeden z najważniejszych mediatorów przerzutowania, ulega nadekspresji stymulowanej przez HIF w komórkach nowotworów nerki i piersi [59]. Podobnie, hipoksja zwiększa ekspresję metaloproteinaz (MMP, *metalloproteinase*) 2 i 8 w komórkach raka płuca [60]. Czynniki HIF dodatkowo zwiększa aktywność oksydazy lizylowej, która ponadto nasila proces powstawania przerzutów przez modyfikację elastyny i kolagenu [61]. Jednym z celów HIF-2 α jest Oct4, kodujący czynnik transkrypcyjny uważany za kluczowy regulator komórek macierzystych. Prawdopodobnie Oct4 moduluje biologię komórki nowotworowej poprzez promocję wzrostu komórek macierzystych guza, które odgrywają kluczową rolę w repopulacji komórek nowotworowych i chemiooporności [62]. Czynniki HIF-1 α i HIF-2 α warunkują złośliwy fenotyp komórek nowotworowych, chociaż wydaje się, że HIF-2 α mocniej wiąże się ze złym rokowaniem [63]. Czynniki HIF-1 α reguluje ekspresję genów kodujących głównie enzymy glikolityczne, podczas gdy HIF-2 α preferencyjnie aktywuje transkrypcję czynników (np. VEGF, TGF- α , cyklina D1, Oct4 i oksydaza lizylowa) [49]. Czynniki HIF są odpowiedzialne również za chemiooporność. Czynniki HIF-1 α kontroluje transkrypcję płytkopochodnego czynnika wzrostu B (PDGF-B, *platelet-derived growth factor B*), który nie tylko stabilizuje nowe naczynia, ale również obniża penetrację leków przeciwnowotworowych w obrębie guza przez zwiększanie ciśnienia śródtkankowego [64]. Innym mechanizmem chemiooporności uwarunkowanym czynnikami HIF jest nadekspresja

geny oporności wielolekowej (*MDR1*) [65]. Różnicę pomiędzy HIF-1 α i HIF-2 α widać również w ocenie ich wpływu na proliferację komórkową. Czynniki HIF-2 α pobudzają proliferację poprzez zwiększanie ekspresji czynnika transkrypcyjnego c-Myc, podczas gdy HIF-1 α ją hamuje, co obniża aktywność c-Myc i uniemożliwia aktywowanie białek p21 i p27 [66].

Neoangiogeneza nowotworowa — komórki śródbłonna, mTOR i efekt rapamycyny

Neoangiogeneza nowotworowa jest skomplikowanym procesem uwarunkowanym obecnością czynników anty- i proangiogennych, które wiążąc się z receptorami na komórkach śródbłonna, indukują ekspresję genów antyapoptotycznych, zwiększają migrację komórkową oraz przepuszczalność i średnicę naczyń [67, 68]. Czynniki VEGF, PDGF-B, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), TGF- β , angiopoetyna-1 i 2, cząsteczki błonowe, takie jak NOTCH1, cząstka adhezyjna śródbłonna naczyniowego (VCAM1, *vascular cell adhesion molecule 1*) indukują aktywację szlaku PI3K/AKT/mTOR [17, 69]. Jednym z głównych czynników stymulujących neoangiogenezę nowotworową jest hipoksja, która indukuje ekspresję VEGF, VEGFR, bFGF, PDGF i angiopoetyny-2 poprzez aktywację czynników HIF [70]. Proces tworzenia nowych naczyń, rozpoczynający się od pączkowania i różnicowania komórek śródbłonna, indukowany jest głównie interakcją VEGF/VEGFR. Z kolei, interakcja PDGF-B/PDGFR umożliwia stabilizację nowych naczyń w wyniku aktywacji perycytów [71]. W procesie neoangiogenezy nowotworowej kluczowe znaczenie odgrywa kinaza AKT i aktywowane przez nią dalsze elementy transdukcji sygnału [72]. Phung i wsp. wykazali, że komórki śródbłonna w obrębie guza nowotworowego zawierają permanentnie aktywowaną kinazę AKT [73]. Fosforylowana AKT umożliwia przeżycie i hamuje apoptozę komórek śródbłonna poprzez fosforylację i zahamowanie funkcji białka BAD oraz przez inaktywację czynników transkrypcyjnych FOXO i białek związanych z transkrypcyjnym koaktywatorem Yes [33]. Dodatkowo, AKT wpływa na proliferację i migrację komórek śródbłonna poprzez aktywację śródbłonnkowej syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric-oxide synthase*) i kinazy syntazy glikogenu-3 β (GSK-3 β , *glycogen synthase kinase- β*). Oddziaływanie pomiędzy AKT i mTOR opiera się zarówno na pozytywnych, jak i negatywnych sprzężeniach zwrotnych [74]. Dormond i wsp. wykazali, że mTOR jest kluczową kinazą biorącą udział w procesach przeżycia, proliferacji i migracji komórek śródbłonna z aktywowaną kinazą AKT [72]. Guba i wsp. wykazali, że rapamycyna

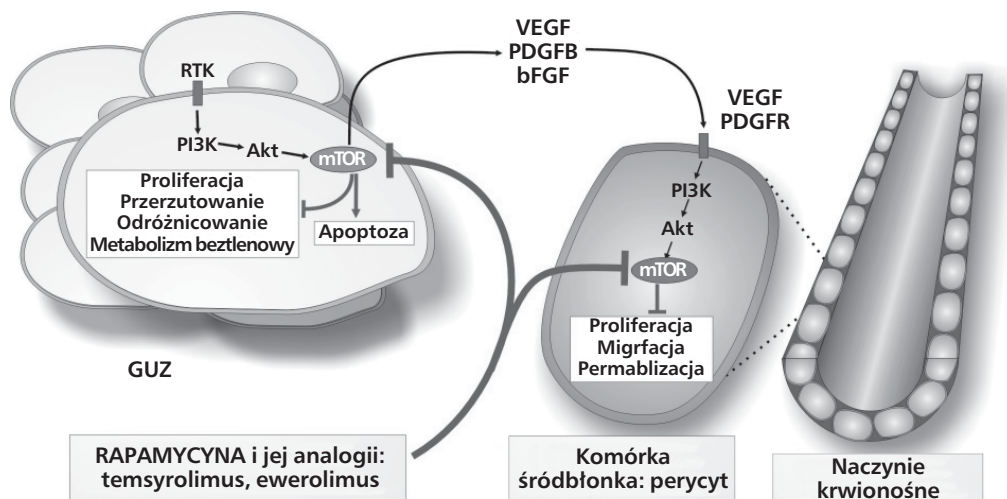
hamuje wzrost guza pierwotnego i ognisk przerzutowych w wyniku zahamowania angiogenezy [75]. W badaniach przedklinicznych rapamycyna, hamując szlak AKT/mTOR, indukowała normalizację naczyń w obrębie guza [76]. Normalizacja sieci naczyniowej powoduje poprawę przepływu krwi przez naczynia, co wpływa na poprawę utlenowania tkanek guza i zwiększenie penetracji leków cytotoksycznych. W konsekwencji normalizacja unaczynienia może zwiększyć radio- i chemiowrażliwość komórek nowotworu [68]. Rapamycyna zwiększa podatność komórek śródbłonka na apoptozę [72]. Wydaje się, że w procesie neoangiogenezy nowotworowej kluczową rolę odgrywa kompleks mTORC2 i indukowana przez niego ekspresja czynnika transkrypcyjnego HIF-2 α . Podobnie jak w przypadku komórek nowotworowych, długotrwała ekspozycja komórek śródbłonka na rapamycynę prowadzi do zahamowania funkcji kompleksu mTORC2 i obniżenia aktywności AKT2 oraz ekspresji HIF-2 α . Jest bardzo prawdopodobne, że główny efekt przeciwnowotworowy pochodnych rapamycyny wiąże się raczej z zahamowaniem neoangiogenezy nowotworowej niż z bezpośrednim efektem cytotoksycznym [77]. W porównaniu z innymi molekularnie ukierunkowanymi lekami, które są aktualnie stosowane w RCC, pochodne rapamycyny charakteryzują się wyraźnym dwukierunkowym działaniem — ukierunkowanym przeciw komórkom nowotworowym i komórkom śródbłonka (ryc. 2).

Rozwój inhibitorów mTOR

Rapamycyna (sirolimus, Wyeth), będąca pierwszym zsyntetyzowanym inhibitorem mTOR, oraz analogi ra-

pamycyny (temsyrolimus, ewerolimus i deforolimus) są makrocyclicznymi laktonami. Rapamycyna, wyizolowana ze szczepu *Streptomyces hygroscopicus*, była stosowana pierwotnie jako środek przeciwgrzybiczny. Pomimo stwierdzenia we wczesnych badaniach *in vitro* i *in vivo* cytostatycznego efektu rapamycyny wobec komórek nowotworowych potencjału przeciwnowotworowego leku nie analizowano do końca lat 90. XX wieku [17]. Przez wiele lat rapamycynę stosowano wyłącznie w celu immunosupresji zapobiegającej odrzuceniu przeszczepu u chorych po transplantacjach narządów [78]. Rapamycyna hamuje proliferację limfocytów T indukowaną aktywacją receptora TCR. Obniża również odpowiedź proliferacyjną komórek układu odpornościowego indukowaną cytokinami (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6) oraz czynnikami stymulującymi wzrost kolonii (CSF, *colony stimulating factor*). Dodatkowo, rapamycyną są często pokryte stenty naczyniowe stosowane u chorych poddawanych zabiegom protezowania naczyń wieńcowych, co ma na celu zapobieganie zjawisku występowania ponownego zwężenia. Implantacja stentów pokrytych rapamycyną hamuje proliferację komórek gładkich naczyń wieńcowych, która jest indukowana urazem mechanicznym w trakcie zabiegu koronaroplastyki [79].

Po odkryciu temsyrolimusu w końcu lat 90. XX wieku zaczęto intensywnie badać efekt przeciwnowotworowy analogów rapamycyny zarówno w warunkach przedklinicznych, jak i klinicznych. Analogi rapamycyny wiążą się z cytoplazmatyczną immunofiliną FKBP12, wybiórczo hamują mTORC1. Efekt hamujący w stosunku do mTORC1 jest podobny dla wszystkich analogów rapamycyny. Mimo że analogi rapamycyny nie wywierają bezpośredniego wpływu hamującego na



Rycina 1. Dwukierunkowe działanie inhibitorów mTOR — przeciwko komórkom nowotworowym i komórkom śródbłonka

Figure 1. Bidirectional activity of mTOR inhibitors — against tumor and endothelial cells

kompleks mTORC2, długotrwałe ich stosowanie hamuje również jego aktywność. Konieczność długotrwałego stosowania rapamycyny i jej pochodnych stanowiła podstawę do ustalenia właściwego dawkowania tych leków, które są dostępne w formie dożylniej i doustnej (temsyrolimus i deforolimus) lub wyłącznie doustnej (ewerolimus).

Temsyrolimus w uogólnionym RCC u chorych z grupy niekorzystnego rokowania

Wprowadzenie kilku nowych leków do postępowania u chorych na uogólnionego RCC wiąże się z licznymi kontrowersjami na temat ich właściwego stosowania (dobór chorych, prawidłowa sekwencja lub czas trwania oraz bezpieczeństwo leczenia). Wiele z tych kwestii wymaga osobnego omówienia wykraczającego poza ramy obecnego artykułu. Rola temsyrolimusu w pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego RCC wymaga komentarza.

W badaniu II fazy Atkins i wsp. porównywali skuteczność różnych dawek temsyrolimusu u chorych na uogólnionego RCC — chorzy ze złym i pośrednim rokowaniem uzyskiwali najwyższą korzyść w zakresie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z historyczną grupą o podobnym rokowaniu, w której stosowano interferon [80]. Na tej podstawie do badania III fazy [1] kwalifikowano wyłącznie chorych z obecnością trzech lub więcej niekorzystnych czynników prognostycznych według klasyfikacji *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) i na zasadzie losowego doboru stosowano:

- temsyrolimus w monoterapii;
- interferon- α (IFN- α , *interferone alpha*) w monoterapii;
- leczenie skojarzone temsyrolimusem i IFN- α .

Analiza wyników wykazała znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych otrzymujących wyłącznie temsyrolimus, natomiast nie stwierdzono różnic między chorymi leczonymi IFN- α i temsyrolimusem w skojarzeniu z IFN- α .

Podczas analizy wyników wymienionych badań klinicznych pojawiają się pytania dotyczące przyczyny skuteczności temsyrolimusu jedynie w grupie chorych z niekorzystnym rokowaniem i większej skuteczności temsyrolimusu stosowanego w monoterapii w porównaniu z skojarzeniem z IFN- α . Próba odpowiedzi na pytania powinna uwzględniać charakterystyczne cechy RCC.

Wiadomo, że RCC (szczególnie rak jasnokomórkowy) — podobnie jak czerniak skóry — należą do nowotworów immunogennych, których wzrost i progresja jest kontrolowana przez układ immunologiczny.

W przypadku RCC nieswoista immunoterapia oparta na systemowym podawaniu cytokin — IFN- α i IL-2 — indukowała umiarkowany odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych u chorych w stadium uogólnienia. W metaanalizie badań klinicznych IFN- α wpływał na istotne wydłużenie czasu przeżycia chorych na RCC w porównaniu z placebo [81]. U części chorych poddawanych nieswoistej immunoterapii (głównie IL-2) obserwowano długotrwałe (wieloletnie) odpowiedzi całkowite. Skuteczność immunoterapii (IFN, IL-2) lub immunoterapii (IFN) skojarzonej z bewacyzumabem [82] była najwyższa w grupie chorych z niekorzystnym rokowaniem. Dodatkowo, w dwóch badaniach klinicznych wykazano, że usunięcie nowotworowo zmienionej nerki, nawet w przypadku uogólnionej choroby, zwiększa skuteczność immunoterapii [83]. Niekorzystne czynniki prognostyczne według klasyfikacji MSKCC odzwierciedlają negatywny wpływ na organizm uogólnionego nowotworu i korelują z nasileniem systemowej immunosupresji. W konsekwencji u chorych należących do grupy niekorzystnego rokowania występuje głębokie zaburzenie mechanizmów odpowiedzi przeciwnowotworowej, która nie może być aktywowana nawet w wyniku stosowania immunoterapii. Zastosowanie u takich chorych temsyrolimusu, charakteryzującego się silnym działaniem immunosupresyjnym, nie ma negatywnego wpływu na układ immunologiczny, który nie jest aktywny. Hamowanie aktywności kinazy mTOR ma wyłącznie działanie przeciwnowotworowe upośledzające zarówno wzrost komórek nowotworowych, jak i neoangiogenezę. W analizie retrospektywnej badania III fazy Dutcher i wsp. wykazali, że efekt kliniczny temsyrolimusu był niezależny od nefrektomii [84]. Jak wcześniej wspomniano, nefrektomia wzmacnia efekt immunoterapii, natomiast w przypadku stosowania leku o działaniu immunosupresyjnym najprawdopodobniej nie ma znaczenia. W odróżnieniu od immunoterapii, która jest najbardziej skuteczna u chorych na raka jasnokomórkowego (silna immunogenność), temsyrolimus działał niezależnie od typu histologicznego RCC. W badaniu klinicznym III fazy niepowodzenie skojarzonego leczenia IFN- α i temsyrolimusem w zakresie wydłużenia czasu przeżycia chorych wynikało prawdopodobnie zarówno z faktu skojarzenia dwóch leków o przeciwstawnym efekcie immunologicznym, zastosowania niższej dawki temsyrolimusu w porównaniu z monoterapią, jak i skojarzenia działań niepożądanych obu leków.

Podsumowanie

Temsyrolimus pozostaje leczeniem z wyboru w ramach pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego RCC, którzy należą do grupy niekorzystnego rokowania.

nia. Inhibitory mTOR są również jedyną skuteczną strategią terapeutyczną u chorych z opornością na inhibitory kinaz tyrozynowych [2].

Piśmiennictwo

- 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.
- 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.
- Vivanco L., Sawyers C.L. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 489–501.
- Gschwendt M. Protein kinase C delta. *Eur. J. Biochem.* 1999; 259: 555–564.
- Steinberg S.F. Distinctive activation mechanisms and functions for protein kinase Cdelta. *Biochem. J.* 2004; 384 (Pt 3): 449–459.
- Fang J.Y., Richardson B.C. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 322–327.
- Rivet J., Mourah S., Murata H. i wsp. VEGF and VEGFR-1 are coexpressed by epithelial and stromal cells of renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 112: 433–442.
- Tawfik O.W., Kramer B., Shideler B., Danley M., Kimler B.F., Holzbeierlein J. Prognostic significance of CD44, platelet-derived growth factor receptor alpha, and cyclooxygenase 2 expression in renal cell carcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131: 261–267.
- Franovic A., Gunaratnam L., Smith K., Robert I., Patten D., Lee S. Translational up-regulation of the EGFR by tumor hypoxia provides a nonmutational explanation for its overexpression in human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 13092–13097.
- Xiao G.H., Jeffers M., Bellacosa A., Mitsunuchi Y., Vande Woude G.F., Testa J.R. Anti-apoptotic signaling by hepatocyte growth factor/Met via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 247–252.
- White M.F. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. *Mol. Cell. Biochem.* 1998; 182: 3–11.
- Bellacosa A., Chan T.O., Ahmed N.N. i wsp. Akt activation by growth factors is a multiple-step process: the role of the PH domain. *Oncogene* 1998; 17: 313–325.
- Alessi D.R., James S.R., Downes C.P. i wsp. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase Balpha. *Curr. Biol.* 1997; 7: 261–269.
- Blume-Jensen P., Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001; 411: 355–365.
- Schmelzle T., Hall M.N. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000; 103: 253–262.
- Thomas G., Hall M.N. TOR signalling and control of cell growth. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1997; 9: 782–787.
- Faivre S., Kroemer G., Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2006; 5: 671–688.
- Kim D.H., Sarbassov D.D., Ali S.M. i wsp. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell* 2002; 110: 163–175.
- Kim D.H., Sarbassov D.D., Ali S.M. i wsp. GbetaL, a positive regulator of the rapamycin-sensitive pathway required for the nutrient-sensitive interaction between raptor and mTOR. *Mol. Cell* 2003; 11: 895–904.
- Sarbassov D.D., Ali S.M., Kim D.H. i wsp. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr. Biol.* 2004; 14: 1296–1302.
- Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307: 1098–1101.
- Guertin D.A., Sabatini D.M. An expanding role for mTOR in cancer. *Trends Mol. Med.* 2005; 11: 353–361.
- Martin D.E., Hall M.N. The expanding TOR signaling network. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2005; 17: 158–166.
- Garcia J.A., Danielpour D. Mammalian target of rapamycin inhibition as a therapeutic strategy in the management of urologic malignancies. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7: 1347–1354.
- Manning B.D., Cantley L.C. United at last: the tuberous sclerosis complex gene products connect the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway to mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31 (Część 3): 573–578.
- Sancak Y., Thoreen C.C., Peterson T.R. i wsp. PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase. *Mol. Cell.* 2007; 25: 903–915.
- Rosenwald I.B., Kaspar R., Rousseau D. i wsp. Eukaryotic translation initiation factor 4E regulates expression of cyclin D1 at transcriptional and post-transcriptional levels. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 21176–21180.
- Rousseau D., Kaspar R., Rosenwald I., Gehrke L., Sonenberg N. Translation initiation of ornithine decarboxylase and nucleocytoplasmic transport of cyclin D1 mRNA are increased in cells overexpressing eukaryotic initiation factor 4E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 1065–1070.
- Hudson C.C., Liu M., Chiang G.G. i wsp. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol. Cell. Biol.* 2002; 22: 7004–7014.
- Toschi A., Lee E., Gadir N., Ohh M., Foster D.A. Differential dependence of hypoxia-inducible factors 1{alpha} and 2{alpha} on mTORC1 and mTORC2. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 34495–34499.
- Adjei A.A., Hidalgo M. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5386–5403.
- Tremblay F., Gagnon A., Veilleux A., Sorisky A., Marette A. Activation of the mammalian target of rapamycin pathway acutely inhibits insulin signaling to Akt and glucose transport in 3T3-L1 and human adipocytes. *Endocrinology* 2005; 146: 1328–1337.
- Jacinto E., Facchinetti V., Liu D. i wsp. SIN1/MIP1 maintains rictor-mTOR complex integrity and regulates Akt phosphorylation and substrate specificity. *Cell* 2006; 127: 125–137.
- Schips L., Zigeuner R., Ratschek M., Rehak P., Ruschoff J., Langner C. Analysis of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor I receptor expression in renal cell carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 122: 931–937.
- Cohen D., Lane B., Jin T. i wsp. The prognostic significance of epidermal growth factor receptor expression in clear-cell renal cell carcinoma: a call for standardized methods for immunohistochemical evaluation. *Clin. Genitourin. Cancer* 2007; 5: 264–270.
- Gomella L.G., Sargent E.R., Wade T.P., Anglard P., Linehan W.M., Kasid A. Expression of transforming growth factor alpha in normal human adult kidney and enhanced expression of transforming growth factors alpha and beta 1 in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1989; 49 (24 Część 1): 6972–6975.
- Brenner W., Farber G., Herget T., Lehr H.A., Hengstler J.G., Thuroff J.W. Loss of tumor suppressor protein PTEN during renal carcinogenesis. *Int. J. Cancer* 2002; 99: 53–57.
- Hager M., Haufe H., Kemmerling R., Mikuz G., Kolbitsch C., Moser P.L. PTEN expression in renal cell carcinoma and oncocytoma and prognosis. *Pathology* 2007; 39: 482–485.
- Shin Lee J., Seok Kim H., Bok Kim Y., Cheol Lee M., Soo Park C. Expression of PTEN in renal cell carcinoma and its relation to tumor behavior and growth. *J. Surg. Oncol.* 2003; 84: 166–172.
- Uegaki K., Kanamori Y., Kigawa J. i wsp. PTEN-positive and phosphorylated-Akt-negative expression is a predictor of survival for patients with advanced endometrial carcinoma. *Oncol. Rep.* 2005; 14: 389–392.
- Virolle T., Adamson E.D., Baron V. i wsp. The Egr-1 transcription factor directly activates PTEN during irradiation-induced signalling. *Nat. Cell. Biol.* 2001; 3: 1124–1128.
- Wang L., Wang W.L., Zhang Y., Guo S.P., Zhang J., Li Q.L. Epigenetic and genetic alterations of PTEN in hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.* 2007; 37: 389–396.
- Velickovic M., Delahunt B., McIver B., Grebe S.K. Intragenic PTEN/MMAC1 loss of heterozygosity in conventional (clear-cell) renal cell carcinoma is associated with poor patient prognosis. *Mod. Pathol.* 2002; 15: 479–485.
- Lee H.Y., Srinivas H., Xia D. i wsp. Evidence that phosphatidylinositol 3-kinase- and mitogen-activated protein kinase kinase-4/c-Jun NH2-terminal kinase-dependent pathways cooperate to maintain lung cancer cell survival. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 23630–23638.
- Feng Z., Zhang H., Levine A.J., Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 8204–8209.

46. Mak B.C., Yeung R.S. The tuberous sclerosis complex genes in tumor development. *Cancer Invest.* 2004; 22: 588–603.
47. Koken M.H., Linares-Cruz G., Quignon F. i wsp. The PML growth-suppressor has an altered expression in human oncogenesis. *Oncogene* 1995; 10: 1315–1324.
48. Bernardi R., Guernah I., Jin D. i wsp. PML inhibits HIF-1 α translation and neoangiogenesis through repression of mTOR. *Nature* 2006; 442: 779–785.
49. Gordan J.D., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2007; 17: 71–77.
50. Wang G.L., Semenza G.L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 1230–1237.
51. Makino Y., Cao R., Svensson K. i wsp. Inhibitory PAS domain protein is a negative regulator of hypoxia-inducible gene expression. *Nature* 2001; 414: 550–554.
52. Makino Y., Uenishi R., Okamoto K. i wsp. Transcriptional up-regulation of inhibitory PAS domain protein gene expression by hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1): a negative feedback regulatory circuit in HIF-1-mediated signaling in hypoxic cells. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 14073–14082.
53. Keith B., Adelman D.M., Simon M.C. Targeted mutation of the murine arylhydrocarbon receptor nuclear translocator 2 (Arnt2) gene reveals partial redundancy with Arnt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 6692–6697.
54. Maltepe E., Schmidt J.V., Baunoch D., Bradfield C.A., Simon M.C. Abnormal angiogenesis and responses to glucose and oxygen deprivation in mice lacking the protein ARNT. *Nature* 1997; 386: 403–407.
55. Sarbassov D.D., Ali S.M., Sengupta S. i wsp. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol. Cell.* 2006; 22: 159–168.
56. Mason S.D., Rundqvist H., Papandreou I. i wsp. HIF-1 α in endurance training: suppression of oxidative metabolism. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 293: R2059–2069.
57. Kim J.W., Tchernyshyov I., Semenza G.L., Dang C.V. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell. Metab.* 2006; 3: 177–185.
58. Papandreou I., Cairns R.A., Fontana L., Lim A.L., Denko N.C. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell. Metab.* 2006; 3: 187–197.
59. Staller P., Sulitkova J., Lisztwan J., Moch H., Oakeley E.J., Krek W. Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature* 2003; 425: 307–311.
60. Leufgen H., Bihl M.P., Rudiger J.J. i wsp. Collagenase expression and activity is modulated by the interaction of collagen types, hypoxia, and nutrition in human lung cells. *J. Cell. Physiol.* 2005; 204: 146–154.
61. Erler J.T., Bennewith K.L., Nicolau M. i wsp. Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis. *Nature* 2006; 440: 1222–1226.
62. Covello K.L., Kehler J., Yu H. i wsp. HIF-2 α regulates Oct-4: effects of hypoxia on stem cell function, embryonic development, and tumor growth. *Genes Dev.* 2006; 20: 557–570.
63. Yoshimura H., Dhar D.K., Kohno H. i wsp. Prognostic impact of hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α in colorectal cancer patients: correlation with tumor angiogenesis and cyclooxygenase-2 expression. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 8554–8560.
64. Levitzki A. PDGF receptor kinase inhibitors for the treatment of PDGF driven diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15: 229–235.
65. Semenza G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3: 721–732.
66. Koshiji M., Kageyama Y., Pete E.A., Horikawa I., Barrett J.C., Huang L.E. HIF-1 α induces cell cycle arrest by functionally co-interacting Myc. *EMBO J.* 2004; 23: 1949–1956.
67. Dimmeler S., Zeiher A.M. Endothelial cell apoptosis in angiogenesis and vessel regression. *Circ. Res.* 2000; 87: 434–439.
68. Stoeltzing O., Meric-Bernstam F., Ellis L.M. Intracellular signaling in tumor and endothelial cells: The expected and, yet again, the unexpected. *Cancer Cell.* 2006; 10: 89–91.
69. Gerber H.P., McMurtrey A., Kowalski J. i wsp. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 30336–30343.
70. Humar R., Kiefer F.N., Berns H., Resink T.J., Battegay E.J. Hypoxia enhances vascular cell proliferation and angiogenesis in vitro via rapamycin (mTOR)-dependent signaling. *FASEB J.* 2002; 16: 771–780.
71. Abramsson A., Lindblom P., Betsholtz C. Endothelial and non-endothelial sources of PDGF-B regulate pericyte recruitment and influence vascular pattern formation in tumors. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1142–1151.
72. Dormond O., Madsen J.C., Briscoe D.M. The effects of mTOR-Akt interactions on anti-apoptotic signaling in vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 23679–23686.
73. Phung T.L., Ziv K., Dabydeen D. i wsp. Pathological angiogenesis is induced by sustained Akt signaling and inhibited by rapamycin. *Cancer Cell.* 2006; 10: 159–170.
74. Hay N. The Akt-mTOR tango and its relevance to cancer. *Cancer Cell.* 2005; 8: 179–183.
75. Guba M., von Breitenbuch P., Steinbauer M. i wsp. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* 2002; 8: 128–135.
76. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58–62.
77. Balcarcel R.R., Stephanopoulos G. Rapamycin reduces hybridoma cell death and enhances monoclonal antibody production. *Biotechnol. Bioeng.* 2001; 76: 1–10.
78. Yatscoff R.W., LeGatt D.F., Kneteman N.M. Therapeutic monitoring of rapamycin: a new immunosuppressive drug. *Ther. Drug. Monit.* 1993; 15: 478–482.
79. Sousa J.E., Sousa A.G., Costa M.A., Abizaid A.C., Feres F. Use of rapamycin-impregnated stents in coronary arteries. *Transplant. Proc.* 2003; 35 (3 suppl.): 165S–170S.
80. 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.* 2004; 22: 909–918.
81. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 14–17.
82. Escudier B., Koralewski P., Pluzanska A. i wsp. 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. (Ed. ^ (Eds) (Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 3, 2006)
83. 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.
84. Dutcher J.P., Szczylik C., Tannir N.M. i wsp. Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25. ASCO 2007 Annual Meeting Abstract No. 5033.

Jakub Żołnierek

Oddział Onkologii Klinicznej Europejskiego Centrum Zdrowia Otwock

Zastosowanie temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego

Temsirolimus in the treatment of advanced renal-cell carcinoma

Adres do korespondencji:

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

STRESZCZENIE

Charakterystyczną cechą raka nerki jest oporność na leczenie, co uzasadnia poszukiwanie bardziej skutecznego postępowania. Obecnie w leczeniu zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego stosuje się immunoterapię — interferon α i/lub interleukinę 2 — oraz przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz tyrozynowych lub serynowo-treoninowych. Niestety, leczenie farmakologiczne choroby rozsianej jest wciąż postępowaniem paliatywnym, a głównym celem jest spowolnienie postępu choroby. Immunoterapia wprawdzie umożliwia wyleczenie kilku procent chorych, niemniej z powodu stosunkowo niskiej skuteczności ma ograniczone zastosowanie. Z kolei wprowadzenie do praktyki klinicznej leków nowej generacji znacząco zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi i znamienne wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Wpływ takiego postępowania na całkowity czas przeżycia chorych jest w większości przypadków dyskusyjny, a całkowite remisje występują rzadko. Ponadto, większość publikowanych wyników badań klinicznych dotyczy jasnokomórkowego raka nerki lub nowotworów o histologii mieszanej z dominującą komponentą jasnokomórkową oraz z korzystnym lub pośrednim rokowaniem w skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC). Szczególnym wyzwaniem klinicznym są specyficzne populacje chorych na raka nerkowokomórkowego (około 20–25% — chorzy na nowotwory o rzadko występującej histologii oraz z rozpoznaniem raka o niekorzystnym rokowaniu w skali MSKCC), u których wciąż nie ustalono optymalnego postępowania. Na podstawie opublikowanych danych klinicznych należy stwierdzić, że lekiem z wyboru w tej grupie chorych jest temsyrolimus. W pracy krótko omówiono to zagadnienie.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, leczenie ukierunkowane, m-TOR, inhibitory kinaz serynowo-treoninowych, temsyrolimus

ABSTRACT

Metastatic renal-cell carcinoma is well recognized for its resistance to treatment and a search for more effective management is justified. Immunotherapy is currently available modality for the treatment of advanced disease — interferon α and/or interleukin 2 — as well as monoclonal antibodies, tyrosine or serine-threonine kinases inhibitors. Unfortunately pharmacotherapy of metastatic renal carcinoma is still palliative with a primary aim to slow down disease progression. Immunotherapy can cure some percentage of patients. However due to its relatively low effectiveness the indications for cytokine use are restricted. In turn, the introduction of novel drugs into clinical practice significantly improves objective response rate and prolongs progression-free survival. However, their impact on overall survival is unclear and complete remissions are rare. Moreover, most of published clinical data refers to clear-cell cancers or mixed histology tumors with predominant clear-cell histology as well as favorable or intermediate risk according to Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) score. There are specific populations of renal-cell carcinoma patients (20–25%) — i.e., patients with rare histology tumors and/or unfavorable MSKCC prog-

nosis. They represent a real challenge for clinicians, because an optimal care is lacking. Based on published clinical data temsirolimus is the drug of choice in this group of patients. The paper is short discussion of the problem.

Key words: renal-cell carcinoma, targeted therapy, m-TOR, serine-threonine kinases inhibitors, temsirolimus

Onkol. Prak. Klin. 2009; Supl. C: C12–C20

Wstęp

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal-cell carcinoma*) wyróżnia wyjątkowa oporność na klasyczne metody leczenia. U podstaw zjawiska leży biologia komórek nabłonka kanalików zbiorczych cewek nerkowych, z których nowotwór się wywodzi, oraz ich rozbudowany detoksykacyjny aparat enzymatyczny. Choroba w stadium uogólnienia jest nieuleczalna. Jeszcze do niedawna medianę czasu całkowitego przeżycia szacowano na 12 miesięcy, a 5-letnie przeżycia chorych w stadium uogólnienia choroby wynosiły 3–5%. Określenie „rak nerki” w rzeczywistości odnosi się do wielu chorób wywodzących się z różnych elementów nefronu, co z kolei warunkuje znaczne zróżnicowanie histologiczne i biologiczne nowotworów. Ponadto — niezależnie od różnic molekularnych — w obrębie tego samego rozpoznania histopatologicznego zróżnicowanie wynika także z odmiennej manifestacji klinicznej, która ma istotny wpływ na rokowanie chorych. Wspomniana mediana czasu przeżycia (12 miesięcy) jest wypadkową rokowania chorych o różnej charakterystyce — przykładowo, u chorych z niekorzystnym rokowaniem w skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) [1] przyjmuje wartość zaledwie 4 miesięcy.

Od lat — niestety z umiarkowanym skutkiem — trwają poszukiwania skutecznej metody postępowania u chorych na zaawansowanego RCC. Obecnie dostępnych jest kilka metod leczenia — pod względem mechanizmu działania i założenia leżącego u podstaw tworzenia leków wyróżnia się immunoterapię interferonem α (IFN- α , *interferone α*) i/lub interleukinę 2 (IL-2, *interleukin 2*) oraz leczenie ukierunkowane: przeciwciała monoklonalne (mAb, *monoclonal antibody*), inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) lub serynowo-treoninowych (STKI, *serine-threonine kinases inhibitors*). Immunoterapia wykorzystuje wpływ cytokin na komórki układu odpornościowego i — za pośrednictwem limfocytów efektorowych — może prowadzić do niszczenia komórek guza. Metody ukierunkowane molekularnie wykorzystują substancje, które bardziej lub mniej specyficznie hamują procesy odpowiedzialne za powstawanie, proliferację i ekspansję komórek RCC oraz neoangiogenezę (mitogenezę i migrację komórek

śródbłonka, ekspresję proteinaz biorących udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej, zwiększeniu przepuszczalności ściany naczyń i podtrzymaniu nowo powstałych włóściczek) [2].

Z powodu wspomnianego wyżej zróżnicowania przypadków RCC każda z wymienionych metod ma swoje miejsce w rozbudowanym algorytmie postępowania (tab. 1).

Niestety leczenie farmakologiczne choroby uogólnionej jest wciąż postępowaniem paliatywnym. Jego głównym celem jest spowolnienie postępu choroby nowotworowej i opóźnienie krytycznego zaawansowania, które prowadzi do śmierci chorego. Wyleczenie przy udziale immunoterapii może dotyczyć zaledwie kilku procent chorych, co ogranicza zastosowanie tej metody. Z kolei, na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych III fazy [3–6] wprowadzenie do praktyki klinicznej leków nowej generacji znacząco zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi i znacznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej, ale wpływu na czas przeżycia całkowitego ostatecznie nie udowodniono (w większości przypadków jest on dyskusyjny, a całkowite remisje zmian nowotworowych występują niezmiernie rzadko).

Dodatkowym problemem jest fakt, iż większość publikowanych wyników badań klinicznych dotyczy jasnokomórkowego RCC lub nowotworów o histologii mieszanej z dominującą komponentą jasnokomórkową. W większości opublikowanych badań klinicznych uczestniczyli chorzy z grup o korzystnym lub pośrednim rokowaniu w skali MSKCC. Z jednej strony ułatwia to wypracowanie strategii postępowania w przypadku stwierdzenia najczęstszych postaci nowotworu, a z drugiej uniemożliwia stworzenie jasnych rekomendacji dotyczących opieki nad chorymi z grupy o niekorzystnym rokowaniu.

Wspomniana grupa oraz subpopulacje chorych na RCC o rzadko spotykanej histologii obejmują około 20–25% przypadków i stanowią szczególne wyzwanie kliniczne. Nie ustalono optymalnego sposobu postępowania u wymienionych chorych, aczkolwiek wydaje się, że lekiem z wyboru jest tutaj temsirolimus.

Temsirolimus wiąże się z cytozolemowym kompleksem utworzonym z połączenia białek FK506 i FKBP-12, przez co wywiera hamujący wpływ na mTOR (*mammalian tar-*

Tabela 1. Algorytm postępowania w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerki

Table 1. Algorithm of care in patients with metastatic renal cell carcinoma

Populacja	III faza
I rzut leczenia	
Korzystne i pośrednie rokowanie w skali MSKCC	Bewacyzumab + IFN- α IFN- α Sunitynib
Niekorzystne rokowanie w skali MSKCC	Temsirolimus Sunitynib
II rzut leczenia	
Po cytokinach	Sorafenib
Po VEGFR TKI	Ewerolimus
Po mTOR STKI	Brak

mRCC (*metastatic renal cell carcinoma*) — rozszany rak nerkowokomórkowy; MSKCC — *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*; IFN- α (*interferone α*) — interferon α ; VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) — receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu; TKI (*tyrosine kinases inhibitor*) — inhibitor kinazy tyrozynowej; mTOR — *mammalian target of rapamycin*; STKI (*serine-threonine kinases inhibitor*) — inhibitor kinazy serynowo-treoninowej

get of rapamycin) — zlokalizowaną w cytoplazmie, niezwiązaną z receptorem kinazę szlaku PI3K/Akt pełniącą funkcję regulatorową w cyklu komórkowym. W efekcie doprowadza do zahamowania translacji kluczowych białek regulatorowych fazy G1 cyklu komórkowego poprzedzającego replikację (m.in. cyklin typu D i c-myc). Tym samym uniemożliwia przejście komórki do fazy S i zahamowuje podziały komórkowe [7–9]. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach lek wykazał skuteczność, zatrzymując proliferację komórek nowotworowych. Oprócz wpływu na przebieg cyklu komórkowego kinaza mTOR reguluje translację czynników indukowanych hipoksją (HIF, *hypoxia-inducible factor*): HIF1 i HIF2 α — czynników transkrypcyjnych odpowiedzialnych za adaptację komórki do warunków hipoksji i produkcję naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular-endothelial growth factor*).

Temsirolimus pomyślnie przeszedł badania kliniczne I i II fazy [10–13], a na podstawie wyników badania III fazy [6] od roku 2008 roku posiada rejestrację w krajach Unii Europejskiej do leczenia chorych na zaawansowanego RCC z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.

Metody

W obecnym opracowaniu dokonano chronologicznego przeglądu publikacji dotyczących zastosowania leków ukierunkowanych u chorych na zaawansowanego RCC ze szczególnym uwzględnieniem informacji dotyczących temsirolimusu.

Wyniki

Temsirolimus (wówczas CCI-779) zastosowano w ramach badania klinicznego II fazy z losowym doborem u 110 chorych z rozpoznaniem uogólnionego RCC, których w większości poddano wcześniej immunoterapii z zastosowaniem IL-2 lub IFN- α i w ponad połowie przypadków otrzymali przynajmniej 2 linie leczenia [12]. Wstępne wyniki były obiecujące i sugerowały znamienne wydłużenie czasu przeżycia chorych leczonych badanym lekiem w stosunku do grupy historycznej poddanej immunoterapii IFN- α . W badaniu temsirolimus podawano dożylnie raz w tygodniu, stosowano go w trzech dawkach (25, 75 lub 250 mg), a w analizie przeżycia uwzględniono również skalę prognostyczną Motzera. Stwierdzono, że czas przeżycia w populacji leczonej zależy raczej od wspomnianego ryzyka według skali MSKCC, a nie od zastosowanej dawki leku. W związku z tym dawkę 25 mg uznano za optymalną. Największa różnica pod względem czasu przeżycia chorych w przypadku porównania leczonych temsirolimusem w ramach drugiej linii i historycznej grupy poddawanych immunoterapii w ramach pierwszej linii dotyczyła grup o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu według MSKCC. Leczenie z zastosowaniem temsirolimusu umożliwiło niemal podwojenie tego czasu (20,9 vs. 13,8 miesiąca — grupa o pośrednim rokowaniu i 8,2 vs. 4,9 miesiąca — grupa o niepomyślnym rokowaniu), a u około 60% chorych uzyskano stabilizację choroby. Lek uznano za dobrze tolerowany i bezpieczny. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leczenia były:

wysypka, osłabienie ogólne, *mucositis*, zaburzenia dyspeptyczne, biegunki ewentualnie zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, małopłytkowość).

Uwzględniając doniesienia o możliwości zwiększenia skuteczności leczenia przez łączne stosowanie temsyrolimusu z IFN- α , rozpoczęto badania nad ustaleniem optymalnego dawkowania obu leków w skojarzeniu. Stwierdzono, że najkorzystniejsze pod względem toksyczności jest stosowanie temsyrolimusu w dawce 15 mg co tydzień oraz IFN- α w dawce 6 milionów jednostek międzynarodowych (MIU, *million international units*) w iniekcjach co drugi dzień. Ponadto, udało się ustalić, że u 3 spośród 32 leczonych chorych uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, a u połowy doszło do stabilizacji choroby.

Na początku roku 2003 roku firma Wyeth rozpoczęła randomizowane badanie kliniczne III fazy z zastosowaniem temsyrolimusu (25 mg w cotygodniowym 30-minutowym wlewie dożylnym) i IFN- α (dawka stopniowo zwiększana co tydzień — od 3 do 18 milionów jednostek na iniekcję wykonywaną 3 razy w tygodniu) w monoterapii oraz łącznie (temsyrolimus — 15 mg i IFN- α — 3–6 MIU/dawkę 3 razy w tygodniu) u 626 chorych na uogólnionego RCC [6]. Celem badania było ustalenie wpływu poszczególnych opcji terapeutycznych na czas całkowitego przeżycia, profil toksyczności, czas przeżycia wolny od progresji, czas do progresji choroby nowotworowej oraz częstość występowania odpowiedzi obiektywnych na leczenie. Grupę badaną stanowili dotychczas nieleczeni farmakologicznie chorzy (bez względu na typ histopatologiczny) z obecnością przynajmniej 3 spośród 6 niekorzystnych czynników rokowniczych, do których zaliczono: stan sprawności $\leq 70\%$ w skali Karnofsky'ego (tzn. 60–70%), podwyższona aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, *lactate dehydrogenase*) (tzn. LDH $> 1,5 \times$ górna granica przedziału normy), obniżone stężenie hemoglobiny (tzn. poniżej dolnej granicy normy dla płci), podwyższona wartość skorygowanego stężenia wapnia (tzn. > 10 mg/dL), czas od momentu rozpoznania nowotworu do momentu pojawienia się przerzutów krótszy niż 12 miesięcy (tzn. przerzuty synchroniczne) oraz mnogość zmian przerzutowych. Chorzy, u których w przeszłości stwierdzono zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem, iż uprzednio przeprowadzono u nich leczenie chirurgiczne lub radioterapię obszaru mózgowia, nie obserwowano u nich neurologicznych objawów deficytowych oraz nie wymagali przewlekłego leczenia przeciwo-brzękowego z zastosowaniem kortykosteroidów. Pozostałe kryteria włączenia były klasyczne i obejmowały między innymi odpowiednią wydolność narządową oraz obecność mierzalnych zmian nowotworowych możliwych do oceny wyjściowo i w trakcie leczenia za

pomocą tomografii komputerowej i/lub rezonansu magnetycznego na podstawie kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1:1, a chorych podzielono w zależności od geograficznej lokalizacji ośrodka leczącego oraz faktu przeprowadzenia uprzedniej nefrektomii lub braku takiego zabiegu. Pierwoplanowym celem badania było określenie wpływu na całkowity czas przeżycia chorych i przyjęto liczebności grup, które z 80-procentową mocą mogły wykazać różnicę 40% między populacjami za pomocą dwustronnego i stratyfikowanego testu logarytmicznego rang na poziomie istotności 2,5%. Rekrutację chorych przeprowadzono w okresie od lipca 2003 roku do kwietnia 2005 roku. Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli 2. Uwagę zwraca fakt, iż 94% chorych pozostawało w grupie o niekorzystnym rokowaniu według MSKCC. U około 80% chorych stwierdzono średni stopień sprawności (60–70), a uogólnienie choroby wystąpiło w czasie krótszym niż rok od rozpoznania jasnokomórkowego raka. Około 2/3 chorych wcześniej poddano nefrektomii. U około 20% chorych stwierdzono inne utkanie RCC (rak brodawkowaty, chromofobowy i z kanalików zbiorczych).

U chorych leczonych temsyrolimusem stwierdzono znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi IFN- α [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) — 0,73; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) — 0,58–0,92; $p = 0,008$] oraz wydłużenie czasu całkowitego przeżycia. Mediany czasu całkowitego przeżycia wynosiły odpowiednio: IFN- α — 7,3 miesiąca, temsyrolimus — 10,9 miesiąca i oba leki — 8,4 miesiąca ($p = 0,0078$). Istotne statystycznie różnice dotyczyły mediany czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej — na podstawie niezależnej oceny radiologicznej mediany czasu przeżycia bez progresji choroby wynosiły odpowiednio: IFN- α — 3,1 miesiąca, temsyrolimus — 5,5 miesiąca i leczenie skojarzone — 4,7 miesiąca. Nie znaleziono istotnych klinicznie i statystycznie różnic pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio — 4,8%, 8,6% i 8,1%). Natomiast znaczne różnice stwierdzono w zakresie odsetka chorych ze stabilizacją choroby (przynajmniej 6 miesięcy), które wyniosły 15,5% w przypadku IFN- α oraz 32,1% dla temsyrolimusu. W retrospektywnej analizie podgrup stwierdzono, że korzystny wpływ temsyrolimusu na czas przeżycia był szczególnie wyraźny w grupie młodszych (< 65 . roku życia) chorych płci męskiej oraz u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (stan sprawności < 70 , podwyższoną aktywnością LDH w surowicy krwi i histologicznym typem innym niż rak jasnokomórkowy) (ryc. 1).

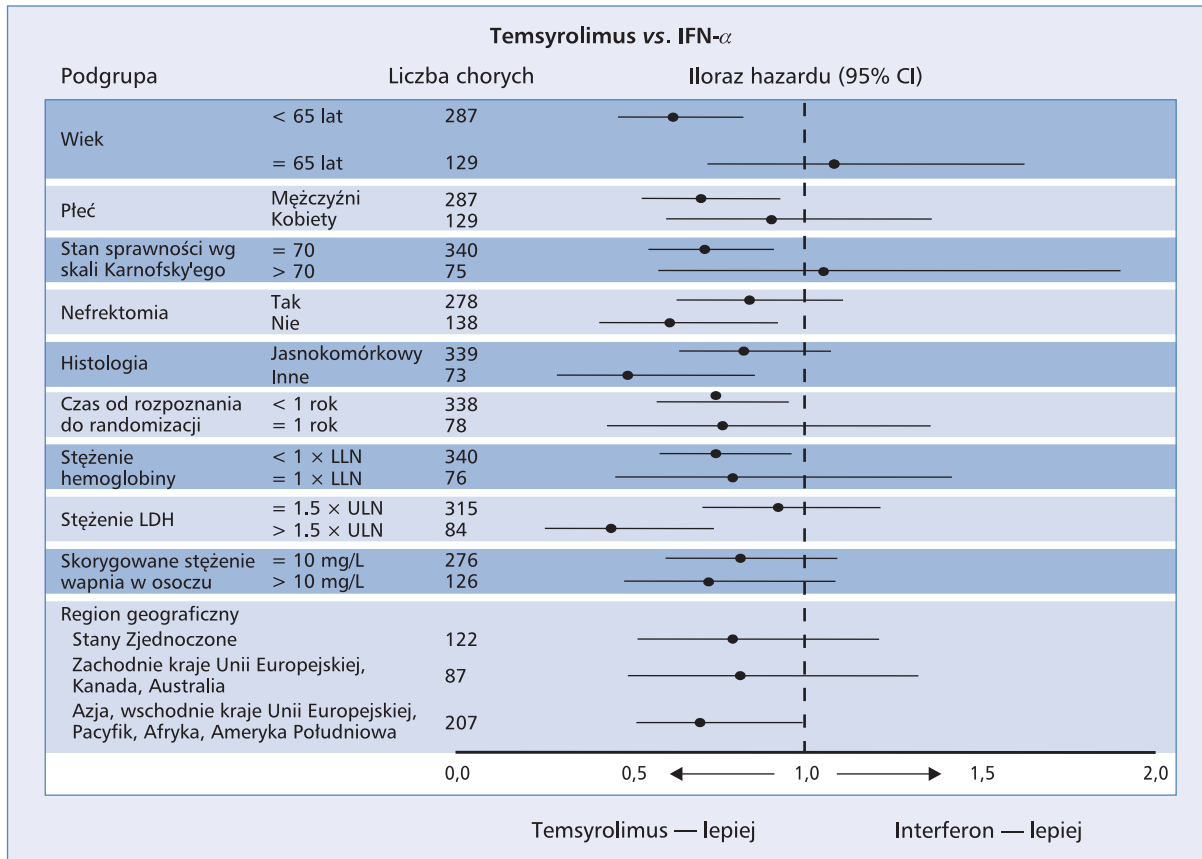
Temsyrolimus był znacznie lepiej tolerowany, a głównymi działaniami niepożądanymi obserwowany-

Tabela 2. Charakterystyka chorych włączonych do badania [6]

Table 2. Baseline characteristics of the patients enrolled to the trial

	Interferon (n = 207)	Temsylolimus (n = 209)	Interferon + temsylolimus (n = 210)	Razem (n = 626)
Wiek				
Mediana (w latach)	60	58	59	59
Zakres (w latach)	23–86	32–81	32–82	23–86
< 65 r.ż. — liczba (%)	142 (69)	145 (69)	153 (73)	440 (70)
≥ 65 r.ż. — liczba (%)	65 (31)	64 (31)	57 (27)	186 (30)
Płeć				
Mężczyźni	148 (71)	139 (66)	145 (69)	432 (69)
Kobiety	59 (28)	70 (33)	65 (31)	194 (31)
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego				
> 70	34 (16)	41 (20)	33 (16)	108 (17)
≤ 70	171 (83)	168 (80)	177 (84)	516 (82)
Nefrektomia				
Liczba (%)	139 (67)	139 (66)	141 (67)	419 (67)
Typ histologiczny guza				
Jasnokomórkowy — liczba (%)	170 (82)	169 (81)	163 (78)	502 (80)
Inny — liczba (%)	37 (18)	40 (19)	47 (22)	124 (20)
Niekorzystne czynniki rokownicze				
LDH > GGN	48 (23)	36 (17)	33 (16)	117 (19)
Hgb < DGN	168 (81)	172 (82)	178 (85)	518 (83)
Skorygowane stężenie wapnia > 10 mg/dL (2,5 mmol/L)	72 (35)	54 (26)	58 (28)	184 (29)
Czas od diagnozy pierwotnej do randomizacji < 1 rok	164 (79)	174 (83)	179 (85)	517 (83)
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego ≤ 70	171 (83)	168 (80)	177 (84)	516 (82)
≥ 2 okolice zajęte przerzutowo	165 (80)	166 (79)	168 (80)	499 (80)
Liczba niekorzystnych czynników rokowniczych				
≥ 3 z 6 — liczba (%)	196 (95)	195 (93)	198 (94)	589 (94)
< 3 z 6 — liczba (%)	11 (5)	14 (7)	12 (6)	37 (6)
MSKCC				
Niekorzystne rokowanie (≥ 3 z 5 czynników)	157 (76)	145 (69)	160 (76)	462 (74)
Pośrednie rokowanie (1 lub 2 z 5 czynników)	50 (24)	64 (31)	50 (24)	164 (26)

LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza kwasu mlekowego; GGN — górna granica normy; DGN — dolna granica normy, Hgb (*heamoglobin*) — hemoglobina, MSKCC — *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*



Rycina 1. Współczynniki ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia chorych w podgrupach. Na podstawie: Hudes G. i wsp. Temsirolimus, interferon- α , or both for advanced renal cell carcinoma. *N. Eng. J. Med* 2007; 356: 2272–81

Figure 1. Hazard ratios for overall survival among subgroups of patients

mi w trakcie leczenia były: uczucie osłabienia ogólnego, wysypki skórne, niedokrwistość, nudności z dyspepsją, biegunki i obrzęki obwodowe. Działaniami ubocznymi, wynikającymi z mechanizmu działania były także zaburzenia metaboliczne (hiperglikemia i hiperlipidemia). Wszystkie miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie i ich łatwe opanowanie było możliwe za pomocą leczenia objawowego lub po redukcji dawki temsyrolimusu.

Wymienione obserwacje skłoniły amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków do zarejestrowania leku (30 maja 2007 r.) w leczeniu chorych z rozsianym RCC. W następnym roku lek został zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej, przy czym zapis rejestracyjny jest bardziej restrykcyjny i obejmuje przypadki kliniczne, w których stwierdza się przynajmniej 3 spośród 6 omówionych wyżej niekorzystnych czynników rokowniczych.

W celu dokładniejszej oceny wyników leczenia temsyrolimusem RCC o histologii odmiennej niż rak jasnokomórkowy przeprowadzono dodatkową analizę badania [14]. Stwierdzono, że w obu grupach chorych leczonych z zastosowaniem monoterapii (IFN- α lub

temsyrolimusem) rozpoznania raków innych niż jasnokomórkowy występowały z podobną częstością (odpowiednio — 17% i 18%), a większość (odsetki podobne w podgrupach) stanowiły raki brodawkowe. Różnice pod względem wpływu temsyrolimusu na medianę czasu przeżycia całkowitego chorych w grupie rozpoznania raka jasnokomórkowego i rzadszych typów nie były znamienne (10,7 vs. 11,6 miesiąca). Natomiast w grupie chorych leczonych IFN- α wartości mediany czasu całkowitego przeżycia w zależności od histologicznego typu raka były znaczne — odpowiednio wyniosły 8,2 i 4,3 miesiąca (95% CI — 6,6–10,4 vs. 3,2–7,3 miesiąca). Współczynnik ryzyka zgonu w grupie chorych z jasnokomórkowym RCC leczonych z zastosowaniem temsyrolimusu wobec IFN- α wyniósł 0,82 (95% CI — 0,64–1,06), podczas gdy analogiczny parametr w grupie, w której rozpoznano inny typ histologiczny, wyniósł 0,49 (95% CI — 0,29–0,85). Podobną zależność stwierdzono pod względem wpływu typu histologicznego raka i zastosowanego leczenia (temsyrolimus vs. IFN- α) na wystąpienie progresji choroby. Współczynniki ryzyka zgonu lub progresji wyniosły odpowiednio: 0,76 (95%

CI — 0,6–0,97) i 0,38 (95% CI — 0,23–0,62). Omówione różnice są jeszcze silniej wyrażone po zawężeniu analizy do przypadków raka brodawkowego — współczynnik ryzyka zgonu w trakcie leczenia temsyrolimusem w porównaniu z IFN- α wynosi 0,5 (95% CI — 0,27–0,94). U 59% chorych z jasnokomórkowym RCC i 68% osób z rakiem niejasnokomórkowym leczonych temsyrolimusem uzyskano zmniejszenie masy guza (w stosunku do stanu wyjściowego), podczas gdy analogiczne wartości w grupie leczonej IFN- α wyniosły zaledwie 35% (60/170) i 14% (5/36).

Omówienie

Wprowadzenie nowych leków stanowi postęp w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC — uzyskano istotne zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie i stabilizacji zmian oraz znamienne statystycznie i klinicznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Stosowanie leków nowej generacji zapewnia wyższą — w porównaniu z cytokinami — jakość życia chorych, co wynika w znacznym stopniu z lepszej tolerancji leczenia (często możliwość swobodnego funkcjonowania w warunkach domowych lub nawet aktywności zawodowej).

Problemem jest niewątpliwie wysoki koszt leczenia w zestawieniu z potencjalnymi korzyściami klinicznymi. Najważniejsze zastrzeżenie stanowi fakt, że w większości prospektywnych badań klinicznych nie udowodniono pozytywnego wpływu na czas całkowitego przeżycia chorych. Wyjątkiem jest temsyrolimus, który znamienne statystycznie wpływa na zmniejszenie ryzyka zgonu o 27% oraz wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych z niekorzystnym rokowaniem o ponad 3 miesiące.

Przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej leków ukierunkowanych, a więc w okresie stosowania immunoterapii, mediana czasu całkowitych przeżyć chorych na uogólnionego RCC sięgała około 12–14 miesięcy. Obecnie wartościom tym odpowiada mediana oczekiwanego czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), a wartości mediany czasu całkowitego przeżycia uległy podwojeniu. Z tego powodu wymienione wyżej nowe leki zastępują lub uzupełniają immunoterapię jako metodę starszą i niedoskonałą. Sorafenib i sunitynib, bewacyzumab oraz temsyrolimus uzyskały rejestrację w leczeniu chorych na RCC w Stanach Zjednoczonych i w Europie.

Ukierunkowane leczenie zaawansowanego RCC jest paliatywnym postępowaniem, a jego celem jest wydłużenie czasu przeżycia oraz zahamowanie postępu choroby nowotworowej. Wyniki obecnie dostępnych metod leczenia nadal nie są satysfakcjonujące, co powoduje konieczność poszukiwania sposobów poprawy efektyw-

ności postępowania. Możliwości optymalizacji obejmują modyfikację dawek oraz schematów stosowania obecnie dostępnych leków, kojarzenie leków nowej generacji i próby stosowania nowych leków (pazopanib, axitinib, AMG 386) oraz leczenie sekwencyjne.

Modyfikacja dawek lub schematów stosowania leków ma ograniczone możliwości (brak istotnej poprawy skuteczności leczenia). Z kolei problemem nierozdzielnie związanym z postępowaniem skojarzonym jest znamienne wyższa toksyczność połączeń lekowych. Wprowadzanie nowych leków wymaga prowadzenia czasochłonnych i kosztownych badań.

Niezmiernie istotna jest umiejętna kwalifikacja do leczenia z wyborem leku optymalnego w indywidualnej sytuacji klinicznej oraz właściwe planowanie sekwencji stosowanych leków [15, 16].

Temsyrolimus zajmuje określone miejsce w algorytmie postępowania u chorych na zaawansowanego RCC ze względu na udowodnioną skuteczność w badaniu klinicznym III fazy u chorych o niekorzystnym rokowaniu według MSKCC (3 czynniki ryzyka — mediana czasu całkowitego przeżycia wynosząca około 4 miesięcy). Potwierdzeniem wiarygodności skali MSKCC są wyniki badań grupy francuskiej, która na podstawie prospektywnej analizy danych 5 badań klinicznych nad zastosowaniem immunoterapii (cytokiny — IL-2 i/lub IFN- α) u 782 chorych określiła czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby nowotworowej niezależne od leczenia [17]. Do wspomnianych czynników należą: biologiczne wykładniki stanu zapalnego, takie jak przyspieszone OB, zwiększona aktywność białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), liczba neutrofilów we krwi obwodowej wyższa niż 7,5 G/L, okres od postawienia rozpoznania pierwotnego do stwierdzenia przerzutów krótszy niż 12 miesięcy, przerzuty w kościach i/lub wątrobie, stopień sprawności ≥ 1 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), stężenie we krwi obwodowej alkalicznej fosfatazy > 100 UI/L, niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 115/130 g/L oraz większa niż 1 liczba narządów zajętych przerzutami. Ostatni z wymienionych czynników rokowniczych uzupełnił skonstruowany na potrzeby badania model prognostyczny. Mimo że obie skale prognostyczne powstały w okresie stosowania immunoterapii w celu kwalifikowania do leczenia cytokinami, to nadal mają wartość w odniesieniu do stosowania leków nowej generacji [18].

W omawianym badaniu ponad 90% włączonych do analizy chorych stanowiło grupę o niekorzystnym rokowaniu, 40% osób nie poddano uprzedniej nefrektomii z usunięciem guza pierwotnego, 20% stanowiły osoby z rakiem o innej niż jasnokomórkowa histologii, a protokół dopuszczał kwalifikację chorych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (stan po resekcji i napromienianiu). Niezależnie od specyficznej

charakterystyki chorych temsyrolimusu okazał się lekiem lepiej tolerowanym i bardziej skutecznym niż IFN- α . Większa skuteczność nie dotyczyła wskaźnika obiektywnych odpowiedzi, ale median czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i całkowitego. Dotychczasowe rejestracje leków nowej generacji u chorych na zaawansowanego RCC były oparte wyłącznie na różnicach czasu wolnego od progresji choroby, a w przypadku temsyrolimusu decydowały znamienne korzyści w zakresie obu wskaźników przeżycia. Ponadto terapia z zastosowaniem temsyrolimusu poprawiała tak zwany wskaźnik klinicznych korzyści (suma obiektywnych odpowiedzi i trwających przynajmniej 6 miesięcy stabilizacji).

Stwierdzono, że skojarzenie temsyrolimusu i IFN- α nie przynosi dodatkowych korzyści chorym w porównaniu z monoterapią, co prawdopodobnie wynika z większej toksyczności i konieczności przerywania leczenia oraz redukcji dawek leków.

Wartościowe są wyniki dodatkowej analizy efektywności leczenia temsyrolimusem u 73 chorych na RCC o histologicznym typie innym niż jasnokomórkowy (przede wszystkim — rak brodawkowaty). Wyniki leczenia i rokowanie we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego raka brodawkowego i innych rzadkich typów histologicznych są lepsze niż w przypadku jasnokomórkowego RCC [19, 20], ale w przypadku rozsiewu charakteryzują się bardzo niskim odsetkiem odpowiedzi obiektywnych na immunoterapię cytokinami i leki ukierunkowane [21, 22]. W trakcie wspomnianej analizy stwierdzono, że — w przeciwieństwie do IFN- α — temsyrolimusu wpływa na zmniejszenie masy guza i wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych niezależnie od typu histologicznego nowotworu. Zależność ta jest jeszcze silniej wyrażona w przypadku raków innych (zwłaszcza rak brodawkowaty) niż rak jasnokomórkowy. Jednak retrospektywny charakter analizy oraz niewielka grupa chorych z innymi typami histologicznymi powoduje, że wyniki powinny być interpretowane ostrożnie i mogą być punktem wyjścia dla konstruowania hipotez prospektywnego badania klinicznego.

Teoretycznie istnieje również możliwość zastosowania inhibitorów kinazy m-TOR — w tym temsyrolimusu — w kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych szlaku VEGFR, aczkolwiek obecne wskazania rejestracyjne nie obejmują wspomnianej sytuacji [24].

Problem oporności na TKI jest bardzo ważny — ze względu na rozpowszechnione stosowanie coraz częściej pojawia się w praktyce klinicznej. Zjawisko oporności ma zwykle charakter wtórny, czyli przyjmuje postać progresji choroby po okresie wstępnego powodzenia leczenia (w tym nawet po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi).

Przykładem możliwości wykorzystania inhibitorów mTOR w leczeniu chorych opornych na TKI są opublikowane w 2008 roku wyniki badania III fazy — ewerolimus stosowano u chorych z progresją po leczeniu sunitynibem, sorafenibem lub oboma lekami [23]. Ewerolimus jest analogiem doustnym temsyrolimusu, który po wchłonięciu ulega w organizmie przekształceniom do wspólnego dla obu leków aktywnego metabolitu (syrolimus). W cytowanym badaniu po losowym podziale do grup w stosunku 2:1 do grupy chorych leczonych ewerolimusem (10 mg dziennie — 272 chorych) lub przyjmującej placebo (138 chorych) przeprowadzono następową stratyfikację pod względem rokowania (skala MSKCC) i zastosowanego uprzednio leczenia. Celem pierwszorzędowym badania było określenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W trakcie drugiej okresowej analizy stwierdzono znamienne różnice pod względem częstości progresji choroby na korzyść badanego leku (37% vs. 65%; HR — 0,3; 95% CI — 0,22–0,4; $p < 0,0001$) oraz mediany czasu wolnego od progresji nowotworu — 4,0 (95% CI — 3,7–5,5) vs. 1,9 (95% CI — 1,8–1,9) miesiąca. Leczenie było dobrze tolerowane — najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (40% chorych), wysypki (25% badanych) i uczucie zmęczenia ogólnego (20% pacjentów), ale ogólnie miały one nieznaczne lub umiarkowane natężenie. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym było śródmiąższowe zapalenie płuc.

Niezwykle istotnym dla dalszych losów chorych jest właściwe zaplanowanie sekwencji stosowania leków. Optymalna kolejność powinna być określona w badaniu z losowym doбором chorych. Przykładem jest badanie *Sequential Two-agent Assessment in RCC Therapy* (START), w którym w ramach pierwszej linii będą stosowane bewacyzumab, sunitynib lub temsyrolimusu. W przypadku wystąpienia progresji choroby chorzy w drodze losowego doboru mają otrzymywać jeden z wcześniej niestosowanych leków.

W Polsce algorytm postępowania u chorych na uogólnionego RCC w praktyce różni się od stosowanych w Europie Zachodniej lub Stanach Zjednoczonych (tab. 1), co wynika z ograniczonej dostępności leków w związku z ich wysokimi kosztami (kilkanaście do kilkudziesięciu tysięcy złotych za miesiąc kuracji prowadzonej zwykle do wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji). Szacunkowa liczba chorych, którzy kwalifikują się paliatywnego leczenia z powodu zaawansowanego RCC w Polsce wynosi rocznie około 2 tysiące. Możliwość stosowania nowoczesnych leków w sposób racjonalny jest jednym z czynników wpływających na wskaźniki przeżycia chorych na zaawansowanego RCC. Pośrednim dowodem są wyniki badania *Avastin® in Renal* (AVOREN) [5], w którym słusznie zakładano stratyfikację geograficzną (Europa Zachodnia vs. Europa Środkowo-Wschodnia) ze względu na różną do-

stępnosc leków stosowanych w przypadku wyłączenia z badania. Mediana całkowitego czasu przeżycia chorych leczonych w krajach Europy Środkowo-Wschodniej była gorsza o 2–3 miesiące.

Podsumowanie

Proponowany algorytm postępowania w zaawansowanym RCC (ryc. 1) nie jest dotychczas w Polsce zaakceptowany. Jednocześnie konieczne jest ustalenie wskazań do stosowania poszczególnych leków w wiarygodnie określonych sytuacjach (w tym kategorii prognostyczne i poszczególne linie leczenia).

Tworzenie algorytmu powinno uwzględniać różnice między poszczególnymi lekami, co z kolei warunkuje ich specyficzne zastosowanie. Zróżnicowana charakterystyka biologiczna i kliniczna chorych na RCC powoduje, że algorytm powinien dostosować istniejące możliwości leczenia do realiów klinicznych oraz ekonomicznych [5]. Algorytm powinien uwzględniać wszystkie dostępne możliwości leczenia pod warunkiem weryfikacji ich klinicznej wartości oraz opłacalności w kategoriach prawidłowych analiz farmakoeconomicznych.

Piśmiennictwo

- Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. i wsp. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530–2540.
- Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endoc. Rev.* 1997; 18: 4–25.
- 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.
- Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. i wsp. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.
- 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. Abstract 5020.
- 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.
- Schmelzle T., Hall M.N. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000; 103: 253–262.
- Hudson C.C., Liu M., Chiang G.C. i wsp. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol. Cell. Biol.* 2002; 22: 7004–7014.
- 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.
- Raymond E., Alexander J., Faivre S. i wsp. Safety and pharmacokinetics of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2336–2347.
- Hidalgo M., Buckner J.C., Erlichman C. i wsp. A phase I and pharmacokinetic study of temsirolimus (CCI-779) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 5755–5763.
- 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.* 2004; 22: 909–918.
- Smith II J.W., Ko Y., Dutcher J. i wsp. Phase 1/2 study of intravenous CCI-779 given in combination with interferon alfa to patients with advanced renal cell carcinoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 22 (supl.): 14S (abstract).
- Dutcher J., Souza P., McDermott D. i wsp. Effect of temsirolimus versus interferon alfa on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. DOI 10.1007/s12032-009-9177-0
- Escudier B., Goupil M.G., Massard C., Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115 (10 supl.): 2321–2326.
- Zolnierek J. Leczenie sekwencyjne chorych z rozszanym rakiem nerki. *Współczesna Onkologia* 2009; 13: 113–119.
- Negrier S., Escudier B., Gomez F. i wsp. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunotherapie. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1460–1468.
- 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: 6310S–6314S.
- Chevillat J.C., Lohse C.M., Zincke H., Weaver A.L., Blute M. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 612–624.
- Patard J.J., Leray E., Rioux-Leclercq N. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2763–2771.
- Margulis V., Tamboli P., Matin S.F., Swanson D.A., Wood C.G. Analysis of clinicopathologic predictors of oncologic outcome provides insight into the natural history of surgically managed papillary renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 112: 1415–1424.
- Motzer R.J., Bacik J., Mariani T., Russo P., Mazumdar M., Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2376–2381.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. i wsp. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
- Gerullis H., Bergmann L., Maute L. i wsp. Feasibility of sequential use of sunitinib and temsirolimus in advanced renal cell carcinoma. *Med. Oncol.* 2009, e-pub before print DOI 10.1007/s12032-009-9220-1.

Renata Banaś

Oddział Chemioterapii Szpitala Wojewódzkiego im. św. Łukasza

Opis przypadku nr 1

W styczniu 2008 roku na Oddział Kardiologii w Tarnowie przyjęto 66-letniego mężczyznę z powodu pogorszenia tolerancji wysiłku, zawrotów głowy oraz uporczywych bólów głowy z towarzyszącym częściowym niedowidzeniem lewostronnym. Pacjent był obciążony internistycznie — stwierdzono u niego otyłość, cechy zespołu metabolicznego, cukrzycę typu 2 w trakcie insulinoterapii, uogólnioną miażdżycę, nadciśnienie tętnicze, przebyty zawał serca w 1993 roku. Wykluczono przyczyny kardiologiczne zgłaszanych objawów. Konsultujący neurolog stwierdził cechy ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) głowy uwidocznił guza prawej okolicy ciemieniowej mózgu. W badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki piersiowej opisano zmiany przerzutowe w płucach, a w badaniu ultrasonograficznym (USG, *ultrasonography*) brzucha zmianę guzową w obrębie nerki lewej. Obecność guza wielkości 3,5 × 3 cm, otoczonego szeroką strefą obrzęku potwierdzono również badaniem rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy. U chorego przeprowadzono konsultację neurochirurgiczną — z uwagi na obciążenia internistyczne, duże ryzyko operacyjne pacjenta zdyskwalifikowano od leczenia operacyjnego guza mózgu i skierowano do leczenia napromienianiem w Centrum Onkologii w Gliwicach.

W okresie od 15 do 18 lutego 2008 r. chorego leczono techniką stereotaktyczną dawką jednorazową 9Gy na obszar guza przerzutowego w mózgowiu foto-

nami X 6MV. Drugą ratę radioterapii stereotaktycznej chory otrzymał w dniu 1 marca 2008 r. Po leczeniu napromienianiem ustąpiły objawy neurologiczne, stan ogólny uległ poprawie, pacjenta zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego — nefrektomii lewostronnej.

Zabieg przeprowadzono w kwietniu 2008 r., a w materiale operacyjnym stwierdzono: guz o wymiarach 5 × 5 cm, naciekający torebkę włóknistą i żyłę nerkową, z najwęższym marginesem tkanek otaczających 0,75 mm, nadnercze lewe bez nacieku, w granicy cięcia moczowodu utkanie raka wrasta do żyły i miedniczki nerkowej (pT3). Zidentyfikowano utkanie raka jasnokomórkowego o stopniu złośliwości histologicznej IV według Fuhrmana. Po zabiegu chorego objęto obserwacją. W badaniach obrazowych z listopada 2008 r. opisano progresję zmian przerzutowych w lewym płucu, bez cech wznowy miejscowej w jamie brzusznej.

W trakcie konsultacji onkologicznej stan ogólny oceniono na 60% według Karnofsky'ego, stwierdzono osłabienie, okresowe bóle i zawroty głowy, duszność wysiłkową, pogorszenie sprawności fizycznej, wahania poziomu glikemii. W badaniach laboratoryjnych stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło 650 IU/L, poza tym wyniki mieściły się w granicach normy. Na podstawie analizy przebiegu choroby, badań obrazowych i aktualnego stanu ogólnego pacjenta zakwalifikowano do leczenia systemowego preparatem Torisel. W wykonanym przed rozpoczęciem leczenia badaniu MRI głowy uwidocznił w prawej półkuli mózgu zmianę o wymiarach 35 × 22 × 32, o odmiennym typie wzmocnienia w porównaniu z badaniem przeprowadzonym przed radioterapią.

Leczenie preparatem Torisel rozpoczęto w styczniu 2009 r., w rytmie tygodniowym, w dawce 25 mg. Do kwietnia 2008 r. chory otrzymał w sumie 10 podań leku. Tolerancję leczenia można określić jako średnią — z uwagi na wystąpienie objawów ubocznych 3-krotnie obniżono dawkę leku do 20 mg, 4 razy przesunięto termin leczenia. W pierwszym miesiącu terapii występował kaszel o średnim nasileniu oraz duszność wysiłkowa, następnie objawy te ustąpiły całkowicie. Trzecią dawkę leku przesunięto o 2 dni z powodu podwyższono-

Adres do korespondencji:
lek. Renata Banaś
Oddział Chemioterapii
Szpital Wojewódzki im. św. Łukasza
ul. Lwowska 178A, 33-100 Tarnów
Tel.: +48 696 442 015

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2009, tom 5, supl. C, C21–C23
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

nych wartości ciśnienia tętniczego i glikemii. Po trzeciej dawce wystąpiły objawy infekcji wirusowej z towarzyszącymi stanami podgorączkowymi. Leczenie przesunięto o kilka dni, po czwartym podaniu stwierdzono objawy zapalenia oskrzeli. Po kuracji antybiotykowej piąte podanie leku nastąpiło z 3-tygodniowym opóźnieniem. Biorąc pod uwagę fakt, że infekcja wystąpiła w okresie zwiększonej zapadalności na grypę, nie można jednoznacznie potwierdzić jej związku z prowadzoną terapią.

W obrazowych badaniach kontrolnych z kwietnia 2008 r. stwierdzono częściową regresję zmian w płucach, w badaniu USG brzucha nie stwierdzono zmian, obraz MRI głowy wykazał zmniejszenie się guza do wymiarów $2,5 \times 2 \times 2,7$ cm, ze zmniejszeniem strefy obrzęku. Ponadto stwierdzono poprawę stanu ogólnego pacjenta (Karnofsky — 70%), zmniejszenie dolegliwości bólowych, brak pogorszenia wydolności fizycznej i intelektualnej. Poza niedokrwistością (Hb — 10,9 g/dl) nie odnotowano istotnych odchyleń w badaniach laboratoryjnych. Aktualnie chory oczekuje na zgodę Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) odnośnie kontynuacji leczenia preparatem Torisel.

Omówienie

U około 1/3 pacjentów z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell carcinoma*) przerzuty odległe stwierdza się już w momencie diagnozy, a u blisko połowy chorych leczonych z założeniem radykalnym dojdzie do wznowy procesu [1]. U 4–17% wszystkich pacjentów z RCC stwierdza się zmiany przerzutowe w centralnym systemie nerwowym, w tym u około 50% ogniska mnogie [2]. Chorzy nieleczeni przeżywają średnio 3,2 miesiąca [3]. Na podstawie badań klinicznych i laboratoryjnych wykazano umiarkowaną promieniowrażliwość raka nerki [4, 5]. Zastosowanie radioterapii w stadium zlokalizowanym RCC nie jest standardem postępowania, jednak napromienianie może mieć znaczenie jako uzupełnienie zabiegu u chorych z wysokim ryzykiem wznowy miejscowej, a przed zabiegiem może być stosowane w przypadkach guzów nieresekcyjnych [5]. Bezdyskusyjna jest natomiast rola radioterapii w leczeniu zmian przerzutowych, w tym zmian w OUN [6]. Na podstawie analiz retrospektywnych trzech grup chorych z rozsiewem RCC do OUN potwierdzono, że napromienianie całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*) pozwoliło na wydłużenie czasu przeżycia do 7 miesięcy od zakończenia radioterapii, zapewniło również lepszą kontrolę miejscową z jedynie 8-procentowym ryzykiem rozwoju nowych zmian w mózgowiu [7–9]. Leczenie WBRT jest terapią z wyboru u chorych niezakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego lub radiochirurgii zmiany poje-

dynczej oraz przy zmianach mnogich. Retrospektywnie u chorych po chirurgicznej resekcji zmian przerzutowych raka nerki w OUN stwierdzono średni czas przeżycia sięgający 14,5 do 27,5 miesiąca [10–12]. Trzeba jednak pamiętać, że chorzy kwalifikowani do zabiegu byli w lepszym stanie ogólnym niż pacjenci napromieniani, a u 80% występowała tylko 1 zmiana metastatyczna w mózgu. Trudno więc porównywać te 2 grupy, brakuje też randomizowanych badań porównawczych [6]. Nie udowodniono również korzyści z WBRT uzupełniającego zabieg metastazektomii u chorych z RCC [6]. Pojedyncze zmiany przerzutowe, zlokalizowane w głębokich strukturach mózgu stanowią wskazanie do stereotaktycznej radioterapii. W japońskiej analizie porównującej wyniki leczenia operacyjnego, radioterapii konwencjonalnej i stereotaktycznej chorych na RCC z przerzutami do mózgu mediana czasu przeżycia w grupie chorych operowanych i uzupełniająco napromienianych wyniosła 18,7 miesiąca, w grupie chorych napromienianych stereotaktycznie — 25,6 miesiąca i tylko 4,3 miesiąca w grupie poddanej WBRT [13].

W opisanym przypadku klinicznym pacjent, u którego uprzednio przeprowadzono napromienianie stereotaktyczne zmiany przerzutowej w mózgowiu, został z uwagi na progresję choroby — zakwalifikowany do terapii preparatem Torisel (temsirolimus). Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia tym inhibitorem mTOR (*mammalian target of rapamycin*) wykazano w badaniu III fazy, w którym porównano tę terapię z immunoterapią interferonem (IFN, *interferone*) oraz obydwoma lekami w skojarzeniu. W badaniu wzięli udział pacjenci z rozsianym RCC, dotychczas nieleczeni systemowo, u których stwierdzono obecność przynajmniej 3 czynników złego rokowania według *Memorial Sloan-Kettering Center* (MSKCC) [14]. Do badania włączano również chorych z rozsiewem do OUN, w stabilnym stanie neurologicznym, bez konieczności stosowania steroidów po zabiegu operacyjnym lub radioterapii zmian, nie przeprowadzono jednak osobnej analizy wyników dla tej grupy. Torisel istotnie wydłużał całkowite przeżycie i przeżycie wolne od progresji w stosunku do interferonu — odpowiednio 10,9 vs. 7,3 miesiąca oraz 5,5 vs. 3,1 miesiąca. Okazał się też lepiej tolerowany — u 67% pacjentów stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych w stopniu większym niż 2 w skali *Common Toxicity Criteria* (CTC) vs. 78% w grupie leczonej IFN. W grupie chorych leczonych preparatem Torisel obserwowano większy odsetek zaburzeń metabolicznych, takich jak hipercholesterolemia (24% chorych), hipertriglicerydemia (27%) oraz hiperglikemia (24%), co pozostaje w związku z inhibicją kinazy mTOR regulującej gospodarkę lipidową i węglowodanową komórek. W trakcie terapii temsirolimusem obowiązuje więc monitorowanie glikemii i lipidogramu, zwłaszcza u chorych wyjściowo obciążonych zaburzeniami metabolicz-

nymi. W grupie leczonej preparatem Torisel u około 28% chorych odnotowano duszność, a u 27% cechy infekcji, przy czym tylko u 5% w stopniu 3 lub 4 według CTC. Najczęstszym powikłaniem hematologicznym leczenia preparatem Torisel była anemia (45% chorych) [14]. Prowadząc terapię temsirolimusem, należy mieć świadomość z jego wielokierunkowego oddziaływania na metabolizm organizmu. Konieczne jest monitorowanie wybranych parametrów biochemicznych oraz aktywne leczenie w przypadku odchyień od normy.

Piśmiennictwo

1. Flanigan R.C., Campbell S.C., Clark J.I. i wsp. Metastatic renal cell carcinoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2003; 4: 385–390.
2. Sheehan J.P., Sun M.H., Kondziolka D. i wsp. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: Long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J. Neurosurg.* 2003; 98: 342–349.
3. Decker D.A., Decker V.L., Herskovic A. i wsp. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J. Clin. Oncol.* 2: 1984; 169–173.
4. Fijuth J. Rola i miejsce radioterapii w miejscowo zaawansowanym i przerzutowym raku nerki. *Współczesna Onkologia* 2005; 9: 95–97.
5. Pęczkowski P. Rola radioterapii w leczeniu raka nerki. *Współczesna Onkologia* 2007; 11: 149–152.
6. Doh L.S., Amato R.J., Paulino A.C. i wsp. Radiation therapy in the management of brain metastases from renal carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20: 603–613.
7. Wronski M., Maor M.H., Davis B.J. i wsp. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M.D. Anderson Cancer Center. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 753–759.
8. Cannady S.B., Cavanaugh K.A., Lee S.Y. i wsp. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: A retrospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58: 253–258.
9. Culine S., Bekradda M., Kramar A. i wsp. Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2548–2553.
10. Wronski M., Arbit E., Russo P. i wsp. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 1996; 47: 187–193.
11. O'Dea M.J., Zincke H., Utz D.C. i wsp. The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *J. Urol.* 1978; 120: 540–542.
12. Salvati M., Scarpinati M., Orlando E.R. i wsp. Single brain metastases from kidney tumors. Clinico-pathologic considerations on a series of 29 cases. *Tumori* 1992; 78: 392–394.
13. Ikushima H., Tokuyue K., Sumi M. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 1389–1393.
14. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.

Tomasz Byrski

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 Pomorskiej Akademii Medycznej

Opis przypadku nr 2

Pacjenta w wieku 50 lat przyjęto do Kliniki Urologii w lipcu 2008 roku w celu leczenia operacyjnego guza prawej nerki. W wykonanej przed zabiegiem tomografii komputerowej jamy brzusznej stwierdzono obecność guza prawej nerki o wymiarach 115 × 90 mm w przekroju poprzecznym, o długości około 112 mm, wnikaącego do żyły nerkowej, z nacieczeniem okołonerkowej tkanki tłuszczowej i obecnością zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej. Pojedyncze ogniska mogące mieć charakter przerzutowy opisano również w prawym nadnerczu, prawym mięśniu biodrowo-lędźwiowym oraz powłokach brzusznych po prawej stronie. Badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej uwidocznilo rozsiew procesu do płuc. Wykonano wówczas paliatywną prawostronną nefrektomię z jednoczasowym usunięciem czopu nowotworowego z żyły głównej dolnej. W preparacie operacyjnym zidentyfikowano raka jasnokomórkowego, z obecnością przerzutów we wszystkich spośród sześciu badanych węzłów okołonerkowych (cecha N2), stopień złośliwości według Fuhrmana G3. Ze względu na obecność zmian przerzutowych w płucach u chorego przeprowadzono konsultację torakochirurgiczną i nie zakwalifikowano go do dalszego postępowania operacyjnego.

Konsultację onkologiczną przeprowadzono w sierpniu 2008 r. Chory zgłaszał dolegliwości bólowe śródbrzusa, brak apetytu ze spadkiem masy ciała o około 10 kg w okresie 3 miesięcy. Dotychczas nie leczono go z powodu innych poważnych schorzeń, nie stwierdzo-

no obciążającego wywiadu onkologicznego. Całokształt obrazu klinicznego ze szczególnym uwzględnieniem czynników ryzyka według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) zdecydował o kwalifikacji chorego do grupy pacjentów o niekorzystnym rokowaniu i jednocześnie do terapii systemowej temsirolimusem — inhibitorem mTOR. Czynniki ryzyka istotne prognostycznie dla tego chorego to stan sprawności według Karnofsky'ego — 70%, czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia < 1 rok, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy — 5,99 mmol/L, skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 10 mg/dl oraz obecność rozsiewu wielonarządowego.

Leczenie preparatem Torisel wdrożono we wrześniu 2008 r. Pacjent otrzymał łącznie 8 podań leku w rytmie tygodniowym w dawce 25 mg. W trakcie terapii obserwowano poprawę stanu klinicznego w postaci ustąpienia dolegliwości bólowych w obrębie śródbrzusa po trzeciej dawce leku, poprawie uległ apetyt, masa ciała zwiększyła się o około 3 kg w ciągu 6 tygodni. Nie obserwowano reakcji alergicznych, od drugiego podania natomiast chory zgłaszał zmęczenie i senność w ciągu dnia.

Po 8. dawce preparatu Torisel pacjent zgłosił się na kolejną wizytę osłabiony, z dusznością znacznego stopnia, występującymi od około tygodnia zawrotami głowy z towarzyszącymi zaburzeniami widzenia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność płynu w prawej jamie opłucnowej, wykonano pilne badanie tomograficzne klatki piersiowej oraz mózgowia.

Badanie klatki piersiowej wykazało liczne zmiany przerzutowe w lewym płucu, w prawej jamie opłucnowej obecność płynu sięgającego do szczytu, prawie całkowitą niedodmę prawego płuca z przemieszczeniem serca i śródpiersia na lewą stronę, ponadto mnogie zmiany o przerzutowe w żebrach. Wykonano drenaż jamy opłucnowej, ewakuując około 4 litry płynu wysiękowego.

W badaniu tomograficznym mózgowia uwidoczniono zmianę ogniskową o średnicy około 12 mm w prawym płacie ciemieniowym, odpowiadającą najprawdopodobniej ognisku przerzutowemu z otaczającą strefą obrzęku. Z uwagi na rozsiew do centralnego systemu nerwowego przeprowadzono paliatywne napromienia-

Adres do korespondencji:

dr med. Tomasz Byrski
 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2
 Pomorska Akademia Medyczna
 Punkt Podawania Cytostatyków
 ul. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
 Tel.: +48 501 225 501
 e-mail: tomekbyr@poczta.onet.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C24-C25
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

nie mózgowia, po którym stan pacjenta uległ nieznacznej poprawie.

Leczenie preparatem Torisel zakończono z powodu progresji choroby. Po zakończeniu 8-tygodniowej terapii zalecono leczenie objawowe.

W listopadzie 2008 r. wykonano kolejne badanie tomograficzne, w którym stwierdzono rozległą wznowę z naciekiem sąsiadujących tkanek, mięśnia biodrowo-lędźwiowego i tylnej ściany jamy brzusznej ciągnącym się ku górze, do klatki piersiowej i powodujący destrukcję żebra XI i XII. Stwierdzono dalszą progresję zmian przerzutowych w płucach, ponadto zmiany w mięśniach grzbietu powodujące naciekanie łuków kręgowych oraz liczne ogniska w ścianie jamy brzusznej, wątrobie i prawym polu nadnerczowym.

Pacjent po raz ostatni zgłosił się do Poradni Onkologicznej z wynikiem powyższego badania w grudniu 2008 r. Zmarł w styczniu 2009 r.

Omówienie

Problemem terapeutycznym, niejednokrotnie będącym przedmiotem dyskusji pomiędzy onkologami i urologami biorącymi udział w leczeniu chorych na rozsiały raka nerki, jest zasadność wykonywania zabiegu nefrektomii u tych chorych. Decyzję o ewentualnym postępowaniu operacyjnym zawsze podejmuje się na podstawie analizy konkretnego przypadku klinicznego, jednak na podstawie wieloletnich obserwacji przebiegu choroby wiążącego się z danym scenariuszem leczniczym udało się opracować pewne zalecenia określające miejsce zabiegu nefrektomii cytoredukcyjnej w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Nefrektomia cytoredukcyjna poprzedzająca immunoterapię zwiększa skuteczność tej metody leczenia i wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych, co potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych grupy *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* i *Southwest Oncology Group (SWOG)* [1–3]. Korzyści wiążą się z redukcją potencjału immunosupresyjnego guza i usunięciem pierwotnego źródła czynników wzrostu dla komórek nowotworowych. Konieczność wykonania nefrektomii w erze leków celowanych pozostaje niejasna i wymaga wyjaśnienia w toczących się badaniach klinicznych [4]

W przypadku planowanego leczenia celowanego (np. sunitynib, sorafenib, temsirolimus) nefrektomii jednoznacznie nie zaleca się jedynie w przypadkach pacjentów bez objawów związanych z guzem pierwotnym i dużym ryzykiem operacyjnym, zarówno w chorobie ograniczonej, jak i rozległej. Zabieg jest natomiast jednogłośnie zalecany w przypadkach guzów dających objawy kliniczne u pacjentów z niskim ryzykiem operacyjnym i chorobą ograniczoną. W pozostałych gru-

pach pacjentów na razie brakuje rekomendacji dotyczących postępowania cytoredukcyjnego [5, 6]. W opisanym przypadku klinicznym lekarze podjęli się próby leczenia operacyjnego guza pierwotnego pomimo uogólnienia choroby w momencie diagnozy.

W 1999 r. opublikowano wykaz 5 czynników niekorzystnego rokowania według MSKCC, wymieniono wśród nich: stan ogólny wg skali Karnofsky'ego < 80%, wysokie skorygowane stężenie wapnia w surowicy, aktywność dehydrogenazy mleczanowej 1,5-krotnie przekraczającą normę, niższe od normy stężenie hemoglobiny, niewykonanie nefrektomii. Po modyfikacji systemu prognostycznego zastąpiono brak zabiegu czasem od diagnozy do rozpoczęcia leczenia interferonem. Zakwalifikowanie pacjenta do grupy o niekorzystnym rokowaniu (z obecnością min. 3 czynników ryzyka) oznacza medianę czasu przeżycia wynoszącą około 4 miesiące [7]. Na podstawie badań klinicznych wykazano, że w grupie chorych z przynajmniej 3 czynnikami ryzyka według MSKCC inhibitor szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*): temsirolimus — preparat Torisel, wydłuża czas przeżycia całkowitego z 7,3 miesiąca do 10,9 miesiąca w porównaniu z terapią interferonem, a czas od progresji z 3,1 do 5,5 miesiąca. Na podstawie przytoczonych danych Torisel jest aktualnie lekiem z wyboru w leczeniu pierwszego rzutu u chorych z rozsiałym rakiem nerki o złym rokowaniu. W pracy przedstawiono przypadek kliniczny pacjenta z rakiem jasnokomórkowym nerki o agresywnym przebiegu i opornością na zastosowane leczenie celowane. Obserwowano przejściową poprawę jakości życia chorego w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych oraz wzrostu masy ciała.

Piśmiennictwo

- Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., de Prijck L., Sylvester R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966–970.
- Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. i wsp. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1655–1659.
- 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.
- Biswas S., Kelly J., Eisen T. Cytoreductive nephrectomy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: perspectives in the tyrosine kinase inhibitor era. *The Oncologist* 2009; 14: 52–59.
- Żolnierek J., Wysocki P., Nurzyński P., Leczenie farmakologiczne chorych na raka nerki z przerzutami. *Przegląd Urologiczny* 2007; 8: 45.
- Borkowski A., Borkowski T., Przegląd literatury urologicznej na świecie 2007–2008 *Przegląd Urologiczny* 2009; 10: 53.
- Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. i wsp. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530–2540.
- 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.

Anna Czerepińska

Poradnia Onkologiczna Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Opis przypadku nr 3

U 61-letniej pacjentki wystąpiły w kwietniu 2004 r. uporczywe objawy dysuryczne oraz krwimocz. Miesiąc później na podstawie wykonanego badania tomograficznego stwierdzono obecność guza nerki prawej. Chorą zakwalifikowano do zabiegu nefrektomii prawostronnej, który przeprowadzono w czerwcu 2004 r. W materiale operacyjnym zidentyfikowano utkanie *carcinoma clarocellulare partim granulocellulare*, stopień złośliwości histologicznej 2 wg Fuhrmana. Po zabiegu pacjentka pozostawała w kontroli onkologicznej. W styczniu 2005 r. stwierdzono rozsiew procesu do płuc. W marcu i kwietniu 2005 r. przeprowadzono metastazektomię zmian w płucach na drodze torakotomii odpowiednio prawo- i lewostronnej a trzy miesiące później stwierdzono progresję choroby w postaci rozsiewu do centralnego systemu nerwowego. Chorą zakwalifikowano do zabiegu resekcji zmian przerzutowych okolicy czołowo-skroniowej prawej oraz stereoradiochirurgii z podaniem dawki 2400 cGy. W grudniu 2005 r. stwierdzono dalszą progresję procesu w postaci pojawienia się nowych ognisk choroby w płucach, ścianie klatki piersiowej (z destrukcją lewego łuku żebrowego) oraz tkance podskórnej prawej kończyny dolnej. Do leczenia włączono dożylny bisfosfonian (pamidronian). W okresie od grudnia 2005 r. do lutego 2009 r. przeprowadzono kilka zabiegów metastazektomii zarówno zmian w płucach, jak i ognisk w pozostałych lokalizacjach, z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) — bez cech wznowy. Wobec dalszej progresji choroby (nowe ogniska w płucach i tkance pod-

skórnej) pacjentkę zakwalifikowano w lipcu w 2008 r. do immunoterapii interferonem 2alfa, zakończonej niepowodzeniem w listopadzie (progresja zmian w płucach i tkance podskórnej). Na podstawie analizy wyników badań obrazowych, laboratoryjnych oraz aktualnego badania klinicznego zidentyfikowano u chorej obecność 4 czynników ryzyka według skali prognostycznej *Memorial Sloan-Kettering Center* (MSKCC), kwalifikujących ją do grupy pacjentów o niekorzystnym rokowaniu. Czynniki te to: stan sprawności według Karnofsky'ego — 60%, stężenie Hb poniżej dolnej granicy normy (10,2 g/dl), aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) > 1,5 norma (450U/l przy normie do 190U/l), obecność rozsiewu wielonarządowego. Wobec wymienionych danych klinicznych pacjentkę zakwalifikowano do terapii celowanej temsirolimusem w marcu 2009 r. Do chwili obecnej otrzymała 8 podań leku w rytmie cotygodniowym, w dawce 20 mg, z kilkakrotną redukcją dawki leku do 15 mg i 10 mg w zależności od występujących działań niepożądanych. W trakcie leczenia obserwowano zapalenie błon śluzowych jamy ustnej maksymalnie w stopniu 2 według *Common Toxicity Criteria* (CTC) v. 3.0, biegunkę w stopniu 2, nieprawidłowe wartości układu krzepnięcia: podniesione stężenie d-dimerów do wartości 1200 mg/ml pomimo brak cech klinicznych zakrzepicy i zastosowania heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej. Odnotowano zmniejszenie dolegliwości bólowych zgłaszanych na początku leczenia oraz poprawę wydolności fizycznej związanej ze stabilizacją zmian przerzutowych w skórze i tkance podskórnej kończyny dolnej, zmniejszenie obrzęku limfatycznego kończyny. U chorej nie stwierdzono zauważalnego pogorszenia sprawności intelektualnej. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczniło się stabilizację zmian w mięszu płuc, w momencie powstawania raportu u pacjentki jeszcze nie przeprowadzono oceny tomograficznej. Nie obserwowano istotnych zmian w zakresie stężenia Hb w stosunku do badania wyjściowego, odnotowano natomiast istotne obniżenie stężenia LDH (z 450 U/l wyjściowo na 206 U/l w badaniu aktualnym). W trakcie ostatniego badania klinicz-

Adres do korespondencji:

lek. Anna Czerepińska
 Poradnia Onkologiczna Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
 Tel.: +48 (81) 747 75 11
 e-mail: cozl@cozl.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C26-C27
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

nego stan sprawności według Karnofsky'ego oceniono na 70%.

Omówienie

Raka nerkowokomórkowego rozpoznaje się rocznie u około 200 000 chorych na świecie [1, 3]. Rokowanie w tej chorobie ściśle wiąże się z zaawansowaniem procesu w momencie rozpoznania, a odsetki 5-letniego przeżycia w stadium wczesnym, zaawansowania lokoregionalnego i uogólnionym różnią się zasadniczo i wynoszą odpowiednio 80–90%, 50–60% i 5–10% [2, 3]. Niestety u około 30% chorych nowo zdiagnozowanych stwierdza się przerzuty odległe. Leczenie przerzutowego raka nerki (mRCC, *metastatic renal cancer*) stanowi duże wyzwanie dla lekarzy wielu specjalności biorących udział w procesie terapeutycznym i wymaga ono z reguły zastosowania kilku metod terapii (chirurgia, radioterapia, immunoterapia, leczenie celowane). Nefrektomia może poprawiać jakość życia chorych z mRCC, może też, jednak rzadko, wywoływać spontaniczną regresję zmian przerzutowych (0,7%). Jeśli istnieje możliwość chirurgicznego usunięcia przerzutów, wykonanie nefrektomii i metastazektomii jest najlepszą opcją terapeutyczną u chorych z mRCC. Możliwe jest to jednak u niewielkiej grupy chorych [4]. W opisanym przypadku klinicznym lekarze podejmowali się wielokrotnie skomplikowanych zabiegów operacyjnych, w tym metastazektomii zmian w OUN, co z pewnością znajduje odzwierciedlenie w długim przeżyciu chorej od momentu stwierdzenia rozsiewu.

Metastazektomia zmian w płucach prowadzi do zwiększenia odsetka przeżyć 5-letnich do 25–60%. Radykalna resekcja zmian w OUN podwaja odsetek prze-

żyć 5-letnich w stosunku do obserwacji (13,8% vs. 7% odpowiednio) [5, 6].

Temsirolimus (Torisel) okazał się lekiem skutecznym w terapii mRCC. W randomizowanym badaniu III fazy porównano leczenie celowane inhibitorem mTOR z immunoterapią interferonem 2alfa, uzyskując poprawę w zakresie przeżycia całkowitego u chorych z minimum 3 czynnikami złej prognozy według MSKCC (10,9 vs. 7,3 miesiąca odpowiednio). Do badania włączano również chorych ze stabilnymi przerzutami do mózgu po radioterapii lub metastazektomii, niewymagających steroidoterapii. Nie przeprowadzono osobnej analizy dla podgrupy z przerzutami do mózgu [7].

W opisanym przypadku klinicznym chora kontynuuje leczenie preparatem Torisel z dobrą tolerancją i poprawą stanu klinicznego. Niedostępne jest jeszcze badanie tomograficzne, które dostarczy informacji o obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jednak wstępna ocena radiologiczna wskazuje na stabilizację zmian.

Piśmiennictwo

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics, 2006. *C.A. Cancer J. Clin.* 2006; 56: 106–130.
2. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A. i wsp. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol. Clin. North. Am.* 2003; 30: 843–852.
3. Krzakowski M. Rak nerkowokomórkowy — ewolucja systemowego leczenia *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3 (supl. A): A11–A18.
4. Jacqmin D., van Poppel H., Kirkali Z., Mickisch G. Renal cancer. *Eur. Urol.* 2001; 39: 361–369.
5. van der Poel H.G., Roukema J.A., Horenblas S., van Geel A.N., Debruyne F.M. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur. Urol.* 1999; 35: 197–203.
6. Ljungberg B., Landberg G., Alamdari F.I. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2000; 34: 246–251.
7. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.

Marzena Chajewska-Ciekańska

Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Opis przypadku nr 4

Pacjentka w wieku 43 lat jest leczona na Oddziale Chemioterapii Kliniki Onkologii UM w Poznaniu z powodu przerzutowego raka nerki prawej. Chora jest objęta opieką tutejszego Oddziału od lipca 2007 r. Chorobę rozpoznano w jednym ze szpitali rejonowych, w którym w styczniu 2003 r. wykonano nefrektomię prawostronną. Potwierdzono jasnokomórkowego raka nerki G3 w stopniu zaawansowania T1N0MO. Pacjentka była objęta kontrolą Poradni Onkologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Pięć miesięcy po radykalnym zabiegu operacyjnym w badaniu ultrasonograficznym (USG, *ultrasonography*) jamy brzusznej stwierdzono echograficznie podejrzaną masę tkankową w łoży po usuniętej nerce. Następnie za pomocą biopsji cienkoigłowej uzyskano materiał cytologiczny, który potwierdził nowotworowy charakter zmiany. Na podstawie obrazu tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR, *nuclear magnetic resonance*) zapadła decyzja o usunięciu guza okolicy lędźwiowej. W lipcu 2007 r. u chorej wykonano drugi zabieg operacyjny. W usuniętym materiale patolog opisał utkanie raka jasnokomórkowego. Kolejnym etapem leczenia miejscowego była radioterapia łoży pooperacyjnej. W okresie od sierpnia do września 2003 r. pacjentka otrzymała napromienianie w dawce 50 Gy w standardowym frakcjonowaniu z zastosowaniem fotonów 6 MV. Przez ponad 3 lata u chorej nie występowały objawy. W marcu 2007 r. pacjentka zgłaszała niespecyficzne dolegliwości bólowe prawego podżebrza. Trzy miesiące później

w obrazie NMR jamy brzusznej stwierdzono zmiany przerzutowe w wątrobie. Pacjentkę poddano leczeniu systemowemu z zastosowaniem interferonu α w dawce 9 MU 3 razy w tygodniu. W listopadzie 2007 r. zaniechano dalszego stosowania interferonu z powodu progresji choroby wykrytej w badaniu tomograficznym jamy brzusznej. W drugiej linii leczenia chora otrzymywała sorafenib. Terapia doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej w dawce 800 mg/dobę trwała od lutego 2008 r. do stycznia 2009 r. Leczenie przerwano z powodu progresji nowotworu. Z uwagi na młody wiek chorej, dolegliwości bólowe jamy brzusznej i zadowalający stan ogólny podjęto decyzję o zastosowaniu farmakoterapii kolejnej linii. Chorą zakwalifikowano do leczenia inhibitorem szlaku mTOR — temsirolimusem. Lek podawano dożylnie w dawce 25 mg, w rytmie cotygodniowym. Od marca do maja podano 8 cykli leczenia. Kontrolne badanie radiologiczne po 6 tygodniach leczenia ujawniły regresję zmian w wątrobie spełniające kryteria stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Ponadto uzyskano korzyść kliniczną w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych oraz poprawy apetytu i wzrostu masy ciała. Tolerancja leczenia jest dobra i nie redukowano dawki leku oraz utrzymano zaplanowany rytm wlewów leku. W 2. tygodniu leczenia wystąpiła drobnoplamista wysypka skóry szyi i klatki piersiowej o nasileniu G1. Zastosowano leki przeciwhistaminowe, uzyskując ustąpienie wykwitów w ciągu kilku dni. Pacjentka kontynuuje leczenie temsirolimusem.

Adres do korespondencji:

Lek. Marzena Chajewska-Ciekańska
 Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
 Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
 Tel.: +48 603 875 064
 e-mail: m.chajewska@wp.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C28-C29
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Omówienie

Obecnie w terapii rozlanego raka nerki zarejestrowanych jest kilka substancji o ukierunkowanym molekularnie mechanizmie działania. Leki te to drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz oraz przeciwciała monoklonalne. Wybór adekwatnego leczenia opiera się na stratyfikacji ryzyka oraz przewidywalnej tolerancji leczenia. Obok wyżej wymienionej grupy leków w użyciu pozostają również biologiczne modyfikatory

odpowiedzi, takie jak: interferon α i interleukina 2. Nawrót raka nerki po radykalnym leczeniu chirurgicznym jest zjawiskiem względnie częstym i zależy od stopnia miejscowego zaawansowania. W jednym z badań oceniających częstość nawrotów po doszczętniej nefrektomii w grupie 118 chorych 20% stanowiły przypadki z cechą T1. W analizowanej serii nawrót w łóżu po nerce dotyczył 9% chorych, najczęstszym miejscem nawrotu były płuca i odnotowano go u 64% wszystkich chorych [4]. U chorych z pojedynczym ogniskiem przerzutowym, u których wykonano metastazektomię, uzyskano poprawę przeżyć całkowitych. Jednak u większości tych chorych występują mikroprzerzuty i z czasem dojdzie u nich do kolejnego nawrotu. U takich chorych powinno się rozpatrzyć leczenie uzupełniające, najlepiej w dobrze zaplanowanym badaniu klinicznym. Uzupełniająca radioterapia nie jest postępowaniem standardowym. W piśmiennictwie brakuje jednoznacznych danych o skuteczności takiego postępowania w odniesieniu do poprawy przeżyć całkowitych. Paliatywne napromienianie miejsc będących źródłem dolegliwości — co w praktyce klinicznej dotyczy niemal zawsze kości — niesie korzyść w postaci poprawy u 50% leczonych [5, 6].

Interferon α może być opcją terapeutyczną u chorych z rozsiałym rakiem nerki w grupie niskiego ryzyka. Leczenie to daje 14% odpowiedzi, a średnie przeżycie całkowite wynosi 6 miesięcy [7]. Udowodniono większą skuteczność immunoterapii u pacjentów, u których wykonano paliatywną nefrektomię [8]. Stosowanie cytokin wiąże się z istotną toksycznością pogarszającą jakość życia chorych. Skuteczność sorafenibu u pacjentów uprzednio leczonych z powodu raka nerki (w większości poddanych immunoterapii) oceniono w badaniu TARGET. U chorych otrzymujących sorafenib odnotowano dłuższy czas przeżycia całkowitego w stosunku do chorych otrzymujących placebo: 19,3 vs. 14,7 miesiąca [9].

Zastosowanie temsirolimusu w pierwszej linii leczenia u chorych z grupy wysokiego ryzyka poprawia przeżycia całkowite w stosunku do interferonu α , odpowiednio 10,9 i 7,3 miesiąca [10]. Aktualnie brakuje danych o skuteczności temsirolimusu w kolejnych rzutach leczenia. Jedyne badanie III oceniające skuteczność in-

hibitora mTOR (*mammalian target of rapamycin*) w drugiej i dalszej linii leczenia dotyczyło ewerolimusu. Ewerolimus jest doustnym inhibitorem szlaku mTOR. Porównując ten lek z placebo, stwierdzono statystycznie istotną różnicę pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji 4,0 vs. 1,9 miesięcy, nie uzyskano statystycznie znamiennej różnicy pod względem przeżycia całkowitego [11].

Zaawansowany rak nerki wymaga podejścia wielospecjalistycznego. Z uwagi na systemowy charakter choroby oraz dostępność nowych strategii terapeutycznych udział onkologów klinicznych w jego terapii staje się coraz bardziej zauważalny. Należy pamiętać o możliwościach metod miejscowych w terapii, takich jak metastazektomia u wybranych chorych oraz radioterapii ze wskazań paliatywnych.

Piśmiennictwo

1. Rini B.I., Campbell S.C., Escudie B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119–1132.
2. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2477–2490.
3. Corgna E., Betti M., Gatta G., Roila F., De Mulder P.H.M. Renal cancer critical reviews. *Oncology/Hematology* 2007; 64: 247–262.
4. Eggener S.E., Yossefowitch O., Pettus J.A., Snyder M.E., Motzer R.J., Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3101–3106.
5. Aref I., Bociek R.G., Salhani D. Is post-operative radiation for renal cell carcinoma justified? *Radiotherapy and Oncology.* 1997; 43: 155–157.
6. Pęczkowski P. Rola radioterapii w leczeniu raka nerki. *Współczesna Onkologia* 2007; 11: 149–152.
7. Carteni G., Grimaldi A.M., Guida T. i wsp. Target therapy in metastatic renal cell carcinoma. *EJC Supplements* 2008; 6: 8–41.
8. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 14–17.
9. Flanigan R.C., Blumenstein B.A., Salmon S.E. i wsp. Cytoreduction nephrectomy in metastatic renal cancer: the results of Southwest Oncology Group Trial 8949. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000; 3.
10. Bukowski R.M., Eisen T., Szczylik C. i wsp. Final results of randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (18 suppl.): 5023 (abstr.).
11. 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.
12. Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.

Marzena Chajewska-Ciekańska

Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Opis przypadku nr 5

Pacjenta w wieku 52 lat z rozpoznaniem rozsianego raka prawej nerki przyjęto w grudniu 2008 r. na Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologii UM w Poznaniu w celu rozpoczęcia leczenia systemowego. W lipcu 2008 r. u chorego wystąpił krwimocz. Z tego powodu w sierpniu 2008 r. pacjent zgłosił się do Kliniki Urologii UM w Poznaniu, gdzie na podstawie wykonanych badań obrazowych stwierdzono guza prawej nerki oraz zmiany w płucach o charakterze przerzutowym. W dniu 18.08.2008 r. przeprowadzono nefrektomię brzuszno-prawostronną z adrenalectomią prawostronną. Na podstawie badania histopatologicznego u pacjenta rozpoznano: *Adenocarcinoma renale (clarocellulare), partim pseudosarcomatosum (G3)*. Naciek nowotworowy o wymiarach 12,0 × 7,0 × 7,0 cm zajmował tkankę tłuszczową i ściany naczyń wężki, także w linii ciecia chirurgicznego, pT3aNxMx. Następnie chory trafił do tutejszej Kliniki, gdzie zakwalifikowano go do leczenia temsirolimusem. W chwili kwalifikacji do leczenia stan ogólny pacjenta był dobry: KPS — 100%, chory nie zgłaszał dolegliwości, nie leczył się z powodu chorób towarzyszących, był uzależniony od nikotyny — 20 paczkat w wywiadzie. Wykazano mnogie przerzuty w płucach w postaci ognisk nieprzekraczających 25 mm średnicy, ponadto stwierdzono przerzut w usuniętym podczas nefrektomii nadnerczu. W jamie brzusznej zidentyfikowano 15-milimetrowe ognisko w dolnym biegunie śledziony wzmacniające po kontraście pozostałe narządy radiologicznie bez zmian przerzutowych.

Wyniki badań laboratoryjnych istotne z przyczyn rokowniczych to stężenie hemoglobiny — 8,56 mmol/l, stężenie wapnia skorygowanego — 10,94 mg/dl. Obecność 4 czynników ryzyka według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)* klasyfikuje chorego do grupy pacjentów o złym rokowaniu.

Od grudnia 2008 r. do maja 2009 roku podano 20 serii temsirolimusu w typowej dawce i rytmie. Ocenę skuteczności leczenia wykonano po 10 tygodniach leczenia. Przerzuty w obrębie płuc uległy regresji — największe mierzalne ognisko nie przekraczało 15 mm średnicy. Obraz radiologiczny jamy brzusznej pozostawał bez zmian. Odpowiedź oceniono jako częściową remisję według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)*. Chory kontynuuje terapię. Następną kontrolę odpowiedzi zaplanowano po kolejnych 10 seriach leczenia. Tolerancja leczenia była dobra. Nie stwierdzono powikłań wymagających redukcji dawek leku lub wydłużania przerw między cyklami. Po pierwszym cyklu leczenia, w 24. godzinie od zakończenia wlewu leku, wystąpiła swędząca wysypka na skórze klatki piersiowej, grzbietu i szyi o stopniu nasilenia według *Common Toxicity Criteria (CTC)* wynosząca 2. Zastosowano cetyryzynę w dawce 10 mg raz dziennie, uzyskując ustąpienie objawów alergicznych. Pacjent otrzymuje lek przeciwhistaminowy przez cały okres terapii jako profilaktykę. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono normalizację stężenia wapnia skorygowanego do wartości poniżej 10 mg/dL, stężenie hemoglobiny pozostaje stabilne i wynosi 8,3 mmol/l.

Adres do korespondencji:

Lek. Marzena Chajewska-Ciekańska
 Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
 Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
 Tel.: +48 603 875 064
 e-mail: m.chajewska@wp.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C30-C31
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Omówienie

Udowodnienie większej skuteczności immunoterapii w raku nerki po uprzednio wykonanej paliatywnej nefrektomii spowodowało rutynowe stosowanie tej praktyki [4]. W dobie leków ukierunkowanych molekularnie brakuje dowodów, że postępowanie cytoredukcyjne przynosi korzyści w postaci wydłużenia czasu przeżycia czy okresu wolnego od progresji. Paliatywna nefrektomia jest uzasadniona u pacjentów, u których

zmieniona chorobowo nerka jest przyczyną dolegliwości bólowych i krwiomoczu. Przydatność paliatywnej nefrektomii w kontekście skuteczności inhibitorów kinaz oceniają toczące się badania [5]. Temsirolimus jest jedynym zarejestrowanym inhibitorem kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*) w leczeniu raka nerki u chorych z grupy wysokiego ryzyka. Badanie III fazy udowodniło przewagę temsirolimusu nad interferonem α zarówno pod względem poprawy przeżyć całkowitych (10,9 i 7,3 miesiąca), jak również bardziej akceptowalnego profilu toksyczności [6]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie leczonej temsirolimusem był obrzęki, zmiany skórne, hiperglikemia i zaburzenia lipidowe. Objawy te poddają się leczeniu [7]. Temsirolimus jest dobrze tolerowany, co przy korzyści, jaką stwierdza się u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, spowodowało, że stał się wartościowym lekiem we współczesnej terapii raka nerki.

Piśmiennictwo

1. Stelmach A., Borówka A., Chłosta P. i wsp. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Krzakowski M. i wsp. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych — 2009 r. Via Medica, Gdańsk 2009.
2. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. Lyon: IARC Press. IARC Cancer Base 2001; 5.
3. Corgna E., Betti M., Gatta G., Roila F., De Mulder P.H.M. Renal cancer critical reviews. *Oncology/Hematology* 2007; 64: 247–262.
4. Flanigan R.C., Blumenstein B.A., Salmon S.E. i wsp. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cancer: the results of Southwest Oncology Group Trial 8949. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000; 3.
5. Biswas S., Kelly A.J., Eisenc B.T. Cytoreductive nephrectomy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: perspectives in the tyrosine kinase inhibitor era. *The Oncologist* 2009; 14: 52–59.
6. 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.
7. Bellmunt J., Szczylik C., Feingold J., Strahs A., Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1387–1392.

Marzena Chajewska-Ciekańska

Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Opis przypadku nr 6

Pacjenta w wieku 50 lat przyjęto na Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologii UM w Poznaniu we wrześniu 2008 r. z rozpoznaniem rakiem nerki lewej z przerzutami odległymi. Dwa miesiące wcześniej u chorego wykonano radykalną nefrektomię. W preparacie operacyjnym zidentyfikowano jasnokomórkowego raka nerki z komponentą mięsakovatą, stwierdzono inwazję naczyń wnęki oraz naciekanie tkanki tłuszczowej, w znalezionych węzłach chłonnych stwierdzono przerzuty raka. Zaawansowanie nowotworu określono następująco T3bN2, co odpowiada IV stopniowi zaawansowania według Robsona. Obecność przerzutów w kośćcu, w płucach oraz wznowę miejscową ujawniono w badaniach obrazowych wykonanych w 4. tygodniu po zabiegu operacyjnym. Wówczas chory trafił do tutejszego Ośrodka. Wobec całokształtu obrazu klinicznego zdecydowano o podjęciu terapii systemowej. Analiza czynników ryzyka wykazała, że chory plasuje się w grupie o niekorzystnym rokowaniu. U pacjenta zidentyfikowano 5 spośród 6 następujących czynników ryzyka według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC): czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia < 1 rok, KPS — 60%, stężenie Hb — 5,2 mmol/L, stężenie wapnia skorygowanego — 10,92 mg/dL, mnogie ogniska przerzutowe obejmujące węzły chłonne i kości. Pacjentowi zaproponowano leczenie temsirolimusem. Rozpoczęto leczenie w dawce 25 mg *i.v.* w rytmie co 7 dni. Ogółem podano 5 cykli leczenia w okresie od października do listopada 2008 r. Jednocześnie z powodu dolegliwości bólowych szkiele-

tu zastosowano leczenie miejscowe w postaci radioterapii. Zmienione przerzutowo obszary szkieletu napromieniono w Wielkopolskim Centrum Onkologii, uzyskując dobry efekt przeciwbólowy. Po 5 tygodniach leczenia stwierdzono znaczne pogorszenie stanu ogólnego, narastanie dolegliwości bólowych, duszność, obrzęki kończyn dolnych oraz jawną progresję choroby w postaci uprzednio niestwierdzonej limfadenopatii w obszarze szyjno-nadobojczykowym. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukopenię z anemią oraz wiele nieprawidłowości metabolicznych: zaburzenia jonowe, hipoglikemię oraz hipoalbuminemię. W grudniu 2008 r., czyli 6 miesięcy od zabiegu operacyjnego, chory zmarł z powodu uogólnionego procesu nowotworowego.

Terapia temsirolimusem u tego chorego była dobrze tolerowana i redukcja dawki leku nie było konieczne. Z powodu anemii i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, które wystąpiły po 3 cyklu, odroczone chemioterapię o tydzień i po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych kontynuowano leczenie. Kilka godzin po pierwszym podaniu leku wystąpiła reakcja alergiczna w postaci wysypki skórnej ograniczonej do okolicy czołowej i o nasileniu G1, której towarzyszył świąd i zaburzenie smaku.

Omówienie

Mięsakovaty wariant raka nerkowokomórkowego nie jest odrębną postacią histologiczną. Transformację mięsakovatą stwierdza się w 1–6,5% analizowanych przypadków. Jest to niezależny, niekorzystny czynnik rokowniczy zwiastujący agresywny przebieg choroby. Komponenta mięsakovata z definicji oznacza stopień G4 według Fuhrmana. Raki nerki z tym utkaniem są diagnozowane w wyższych stopniach zaawansowania i częściej stwierdza się cechę M1 [4, 5]. System stratyfikacji ryzyka według MSKCC opublikowany w 1999 r. identyfikuje 5 czynników złego rokowania. Są to: niski stopień sprawności (< 80%), wysokie stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) (1,5 × norma), hiperkalcemia (stężenie wapnia skorygowanego

Adres do korespondencji:

Lek. Marzena Chajewska-Ciekańska
 Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
 Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Łąkowa 1/2, 61–878 Poznań
 Tel.: +48 603 875 064
 e-mail: m.chajewska@wp.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C32–C33
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

> 10 mg/dl), anemia (stężenie hemoglobiny poniżej normy), niewykonanie nefrektomii. Następnie zmodyfikowano system prognostyczny, zamieniając brak wykonanej nefrektomii na czas od rozpoczęcia leczenia interferonem. Średnie przeżycia pacjentów bez czynników ryzyka wynosiły 20 miesięcy, stwierdzenie więcej niż 2 czynników obniża średnie przeżycia do 4 miesięcy [6, 7]. Lekiem z wyboru u pacjentów z rozsianym rakiem nerki z więcej niż dwoma czynnikami ryzyka jest temsirolimus. Ten inhibitor szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*) poprawia przeżycia całkowite i wolne od progresji w porównaniu z interferonem, odpowiednio 10,9 vs. 7,3 miesiąca oraz 5,5 vs. 3,1 miesiąca [8]. Lek ten charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany w tej grupie chorych. W pracy zaprezentowano przypadek chorego z agresywnym przebiegiem choroby i pierwotną opornością na zastosowane leczenie. Pacjent zmarł 6 miesięcy od rozpoznania.

Piśmiennictwo

1. Rini B.I., Campbell S.C., Escudie B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119–1132.
2. Corgna E., Betti M., Gatta G., Roila F., De Mulder P.H.M. Renal cancer critical reviews. *Oncology/Hematology* 2007; 64: 247–262.
3. Escudier B. Advanced renal cell carcinoma. *Drugs* 2007; 67: 1257–1264.
4. de Peralta-Venturina M., Moch H., Amin M. i wsp. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 275–284.
5. Cangiano T., Liao J., Naitoh J. i wsp. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 523–528.
6. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. i wsp. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530–2540.
7. 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.
8. 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.

Agnieszka Chaładaj-Kujawska

Klinika Nowotworów Układu Moczowego Centrum Onkologii w Warszawie

Opis przypadku nr 7

U 39-letniego pacjenta niechorującego uprzednio na żadne poważne schorzenia, bez obciążającego wywiadu onkologicznego, przeprowadzono we wrześniu 2007 r. diagnostykę ultrasonograficzną brzucha z powodu uporczywych bólów okolicy lędźwiowej. Uwidoczono guza prawej nerki oraz obecność pojedynczego przerzutu w wątrobie, obecność zmian potwierdzono badaniem tomograficznym. W wykonanym wówczas badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono patologii. W październiku 2007 r. chorego poddano nefrektomii prawostronnej. W materiale operacyjnym zidentyfikowano raka jasnokomórkowego nerki. Brakuje danych odnośnie stopnia zaawansowania oraz stopnia złośliwości histologicznej guza. Po zabiegu operacyjnym pacjenta objęto okresową kontrolą onkologiczną. W badaniach tomograficznych wykonanych kolejno w czerwcu i sierpniu 2008 r. stwierdzano postępującą progresję choroby w postaci pojawienia się wznowy miejscowej pod postacią kilku litych ognisk do 2 cm średnicy, rozsiewu do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych prawych, mnogich przerzutów w wątrobie (maks. do 8 × 9 cm); w badaniu klatki piersiowej uwidoczono liczne przerzuty do płuc. Wówczas pacjent zgłosił się do Centrum Onkologii w celu rozpoczęcia leczenia systemowego. Na podstawie analizy czynników ryzyka zakwalifikowano go do grupy chorych o niekorzystnym rokowaniu według kryteriów *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) i jednocześnie do leczenia celowanego preparatem Torisel. Wymienione czynniki obecne u chorego to: czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia < 1 rok, czyli 11 miesię-

cy, stężenie hemoglobiny — 13,2 g/dl (poniżej dolnej granicy normy), aktywność dehydrogenazy mleczanowej — 386 IU/l (przy normie do 210 IU/l), skorygowane stężenie wapnia w surowicy — 3,026 mmol/l. Od 20.10.2008 r. do 12.11.2008 r. pacjent otrzymał w odstępach tygodniowych 4 podania preparatu Torisel po 25 mg, z bardzo dobrą tolerancją, następnie oczekiwał na zgodę Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na refundację dalszej części leczenia. Kontynuowano leczenie od grudnia 2008 r. Łącznie do chwili obecnej otrzymał 20 podań preparatu Torisel z następującymi przerwami — nie podano leku w ciągu 2 kolejnych tygodni z powodu konieczności chirurgicznego zaopatrzenia zanokcicy palucha prawego oraz jednorazowo z powodu przerwy świątecznej.

Tolerancja leczenia przez cały czas jest bardzo dobra, a lek podawany jest w dawce niezmienionej. Na podstawie dotychczasowej oceny radiologicznej uzyskano stabilizację choroby według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Odnotowano również poprawę samopoczucia pacjenta — czuje się osłabiony, ale nie zgłasza nudności, nie wymiotuje, nie ma dolegliwości bólowych. Pod względem wydolności fizycznej chory nadal jest osłabiony, podobnie jak na początku choroby nie podejmuje większych wysiłków, nie pracuje aktywnie, prowadzi oszczędzający tryb życia, jednak nie wymaga opieki osób trzecich. Wydolność psychiczna i intelektualna chorego są takie jak na początku leczenia — normalne.

Omówienie

Rak jasnokomórkowy nerki (RCC, *renal cell carcinoma*) jest najczęstszym nowotworem złośliwym mięszu nerki i stanowi 3–6% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych u ludzi dorosłych [1]. Zachorowania dotyczą głównie osób po 40. roku życia, a najczęściej zachorowań notuje się w 7. dekadzie życia [2]. Tylko 3–7% sporadycznych zachorowań na RCC stwierdza się u pacjentów poniżej 40. roku życia [3]. W piśmiennictwie urologicznym istnieją różne, często

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Chaładaj-Kujawska
 Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii
 ul. Pogońska 17a/30, 05-077 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 20 00

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C34–C35
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

sprzeczne doniesienia na temat wieku jako niezależnego czynnika rokowniczego w RCC. Zgodnie z analizą niemiecką RCC rozpoznawany u osób młodych, poniżej 45. roku życia, częściej występuje w niższym stopniu zaawansowania, cechuje się mniejszą złośliwością histologiczną i lepszym rokowaniem niż choroba występująca u starszych pacjentów [4]. Na podstawie danych z MSKCC u młodszych chorych częściej stwierdza się guzy dające objawy kliniczne, często o histologii chromofobowej, rokowanie natomiast nie różni się zasadniczo w różnych grupach wiekowych [5]. Dane z *MD Anderson Cancer Center* wskazują na występowanie w młodym wieku raków o bardziej agresywnej histologii, z wyższą częstością zajęcia okolicznych węzłów chłonnych. Mimo tych niekorzystnych cech u młodych chorych czas do wystąpienia wznowy jest dłuższy, dłuższe też przeżycie całkowite [6].

W przedstawionym przypadku klinicznym zastosowanie preparatu Torisel u młodego chorego z rozpoznaniem rozsianego raka nerki pozwoliło na uzyskanie około 5-miesięcznej stabilizacji choroby, z poprawą stawu ogólnego i akceptowalną toksycznością leczenia. Torisel jest jedynym inhibitorem kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*) zarejestrowanym w leczeniu pierwszego rzutu chorych na raka nerki z niekorzystnymi czynnikami ryzyka według skali prognostycznej Motzera. W badaniu III fazy terapia temsirolimusem pozwoliła na statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych w porównaniu z immunoterapią interferonem α (10,9 vs. 7,3 miesiąca) [7]. Czas przeżycia całkowitego chorych z grupy leczonej preparatem Torisel

nie przekracza 1 roku, dlatego ważnym aspektem tej terapii jest jej względne bezpieczeństwo i brak negatywnego wpływu na jakość życia chorych [8]. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem temsirolimusu obejmowały: niedokrwistość, hiperglikemię, zaburzenia lipidowe, nudności, zmiany skórne, jadłowstręt, obrzęki oraz osłabienie. Większość z opisanych objawów reaguje na zastosowane leczenie. Dzięki aktywności klinicznej i korzystnemu profilowi bezpieczeństwa Torisel stał się ważnym elementem współczesnej terapii zaawansowanego raka nerki.

Piśmiennictwo

1. Landis S.H., Murray T., Bolden S. i wsp. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J. Clin.* 1998; 48: 6–29.
2. Cao Y., Paner G.P., Perry K.T. i wsp. Renal neoplasms in younger adults: analysis of 112 tumors from a single institution according to the new 2004 World Health Organization classification and 2002 American Joint Committee on Cancer Staging System. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129: 487–491.
3. Boykin W.H., Bright K.E., Zeidman E.J., Thompson I.M. Renal tumors in young adults. *Urology* 1992; 40: 503–505.
4. Denzinger S., Otto W., Burger M. Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates? *World J. Surg. Oncol.* 2007; 5: 16.
5. Thompson R.H., Ordonez M.A., Iasonos A. Renal cell carcinoma in young and old patients — is there a difference? *J. Urol.* 2008; 180: 1262–1266.
6. Sanchez-Ortiz R.F., Rosser C.J., Madsen L.T. Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2004; 171 (6 Część 1): 2160–2165.
7. 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.
8. Negrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1369–1370.

Artur Drobnik

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Opis przypadku nr 8

Pacjenta w wieku 58 lat przyjęto do kliniki z rozpoznaniem rakiem nerki w IV stopniu zaawansowania. W lipcu 2008 r. u chorego wykonano nefrektomię prawostronną, ustalając rozpoznanie: *carcinoma clarocellulare renis G2*, guz o średnicy 78 mm, ograniczony do narządu, nienaciekający torebki ani naczyń, stopień zaawansowania pT2Nx. Następnie chorego objęto obserwacją w rejonowej Poradni Urologicznej. W styczniu 2009 r. w badaniach tomograficznych stwierdzono nawrót choroby w łoży po usuniętej nerce, a także drobnozłazkowe przerzuty w obu płucach z zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia. Chory zgłaszał osłabienie, kaszel oraz duszność przy umiarkowanym wysiłku. Zidentyfikowano następujące czynniki złego rokowania: stan sprawności chorego — 70%, mnogie przerzuty narządowe, stężenie hemoglobiny — 10,5 g/dL, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) — 580 IU/L (N — 350), czas od rozpoznania do rozsiewu wynosił 6 miesięcy. Z uwagi na niekorzystne prognozę zaproponowano choremu leczenie temsirolimusem. W lutym 2009 r. rozpoczęto leczenie inhibitorem szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*) w standardowej dawce i rytmie podań. Po 8 tygodniach niepowikłanego leczenia wykonano kontrolne badania radiologiczne oceniające skuteczność leczenia. Węzły chłonne śródpiersia oraz patologiczna masa w łoży pooperacyjnej uległy regresji spełniającej kryterium stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) według klasyfikacji *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Stan ogólny chorego uległ poprawie, kaszel stał się mniej uporczywy, zauważono również po-

prawę apetytu i wzrost masy ciała. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wzrost stężenia hemoglobiny do 11,2 g/dL oraz LDH do 630 UI/L. Ze względu na ewidentną korzyść kliniczną i doskonałą tolerancję terapii chory kontynuuje leczenie.

Omówienie

Przerzutowy rak nerki jest chorobą nieuleczalną. Celem zastosowanego leczenia systemowego jest spowolnienie rozwoju choroby i poprawa jakości życia. Przeżycia 5-letnie w tej grupie chorych wahają się od 0 do 20% [4]. Na rokowanie w tej chorobie wpływa wiele czynników ujętych w modelu *Memorial Sloan-Kettering Center* (MSKCC). Składają się na nie: stan sprawności < 80%, czas od rozpoznania do ujawnienia przerzutów < 1 roku, stężenie hemoglobiny poniżej normy, stężenie skorygowanego wapnia > 10 mg/dL, stężenie dehydrogenazy mleczanowej > 1,5 N, przerzuty wielonarządowe. Zidentyfikowanie u pacjentów 3 i więcej czynników ryzyka kwalifikuje ich do grupy o złym rokowaniu ze średnim czasem przeżycia 4,3 miesiąca [5]. Temsirolimus to lek z grupy inhibitorów serotonowo-treoninowych blokujący szlak mTOR. Szlak mTOR odgrywa kluczową rolę w apoptozie, wzroście komórki i w powstawaniu nowych naczyń. Zablockowanie kinazy szlaku mTOR powoduje zaburzenie cyklu komórkowego, apoptozę i zahamowanie neoangiogenezy [6]. W badaniu III fazy rekrutowano chorych z nieleczonym, przerzutowym rakiem nerki i przynajmniej trzema czynnikami rokowniczymi. Chorych losowo przydzielono do trzech grup: temsirolimus w monoterapii vs. interferon α w monoterapii vs. oba leki. U pacjentów leczonych inhibitorem mTOR uzyskano statystycznie istotne dłuższe całkowite przeżycie 10,9 vs. 7,3 miesiąca. Pacjenci otrzymujący leczenie skojarzone nie odnieśli korzyści przy jednoczesnej większej toksyczności. Charakterystyczne objawy niepożądane dla temsirolimusu to: wysypka skórna, obrzęki obwodowe, hiperglikemia, hiperlipidemia oraz zapalenia jamy ustnej i występowały one znamiennej częściej niż w grupie leczonej interferonem α . Badanie to stało się pod-

Adres do korespondencji:

lek. Artur Drobnik
 Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
 ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce
 Tel.: +48 609 476 756

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C36-C37
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

stawą rejestracji temsirolimusu w rozsiałym raku nerki i złymi czynnikami prognostycznymi [7]. W leczeniu systemowym raka nerki dokonał się zauważalny postęp, istnieją nowe aktywne leki. Wyniki leczenia tej choroby pozostają złe. Prowadząc leczenie paliatywne u tych chorych, należy zawsze rozważyć potencjalną korzyść w opozycji do bezpieczeństwa tego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Stelmach A., Borówka A., Chłosta P. i wsp. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Krzakowski M. i wsp. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych — 2009 r. Via Medica, Gdańsk 2009.
2. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2477–2490.
3. Corgna E., Betti M., Gatta G., Roila F., De Mulder P.H.M. Renal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007; 64: 247–262.
4. Drucker B.J. Renal cell carcinoma: current status and future prospects. *Cancer Treat. Rev.* 2005; 31: 536–545.
5. Mekhail T.M., Abou-Jawde R.M., BouMerhi G. i wsp. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 832–841.
6. Chowdhury S., Larkin J.M.G., Gore M.E. Recent advances in the treatment of renal cell carcinoma and the role of targeted therapies. *Eur. J. of Cancer* 2008; 44: 2152–2161.
7. 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.

Artur Drobnik

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Opis przypadku nr 9

W Polsce w 2005 r. rozpoznano 3739 nowych raków nerki [1]. Na świecie obserwuje się wzrost zachorowalności na ten nowotwór o 2–4% na rok. Mężczyźni chorują wyraźnie częściej. Zachorowalność rośnie wraz z wiekiem, osiągając swój szczyt w 6. i 7. dekadzie życia [2]. W chwili diagnozy u 30% pacjentów są obecne przerzuty odległe. U kolejnych 30% chorych dochodzi do nawrotu w trakcie obserwacji po leczeniu radykalnym. Rokowanie w chorobie przerzutowej jest złe i średnie przeżycia zamykają się w przedziale 10–12 miesięcy [3].

Pacjentka w wieku 48 lat jest leczona w Klinice Onkologii od lutego 2009 r. z powodu rozlanego raka nerki. Pierwsze objawy pojawiły się w grudniu 2008 r. w postaci dolegliwości bólowych kręgosłupa w odcinku piersiowym o dużym nasileniu. Ból nie reagował na zastosowane leki przeciwbólowe z pierwszego stopnia drabiny analgetycznej. Pacjentka dotychczas nie chorowała. Wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych był ujemny. W wykonanej diagnostyce obrazowej stwierdzono: „guz nerki lewej o wymiarach 85 × 75 mm, nadnercze lewe powiększone — najpewniej ze zmianami metatastatycznymi, guzową zmianę przy talerzu prawej kości biodrowej z osteolizą kości o wymiarach 40 × 30 mm”. Badanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) kręgosłupa uwidoczniło: „liczne ogniska osteolityczne w obrębie trzonów i łuków, na poziomie Th5 lite masy w rzucie trzonu i kanału kręgowego — cechy ciasnoty; obraz CT odpowiada licznym zmianom o charakterze meta”. Z uwagi na silne dolegliwości bólowe oraz za-

grożący ucisk rdzenia kręgowego chorą poddano paliatywnej radioterapii na obszar kręgosłupa piersiowego w dawce 20 Gy w 5 frakcjach. W styczniu 2009 r. u chorej wykonano amputację lewej nerki z usunięciem nadnercza i okolicznych węzłów chłonnych. Histologicznie potwierdzono: *carcinoma clarocellulare rennis*, G3 według Fuhrmana, o największej średnicy 90 mm, naciekający miedniczkę nerkową, tkankę tłuszczową okołonerkową i wnękę nerki, z czopem nowotworowym w żyłę nerkowej, 4 spośród 7 węzłów chłonnych z przerzutem raka, 12-milimetrowe ognisko przerzutowe w usuniętym nadnerczu. W całości patologiczny stopień zaawansowania pT3bN2. Stopień sprawności oszacowano na 70%. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło 678 IU/L (1,5 × N). Mnogie przerzuty narządowe stwierdzone w chwili rozpoznania wraz z pozostałym czynnikiem rokowniczymi stanowiły wystarczającą przesłankę do wdrożenia terapii temsirolimusem. Leczenie rozpoczęto w marcu 2009 r. Po 6 cyklach leczenia wykonano kontrolne badania obrazowe. W obrazie CT jamy brzusznej stwierdzono stabilizację mierzalnych zmian według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST). Nastąpiło również zmniejszenie dolegliwości bólowych szkieletu oraz nieznaczna poprawa stanu ogólnego. Stężenie LDH wynosiło 820 IU/L. Nie stwierdzono działań niepożądanych w trakcie leczenia. Chora kontynuuje terapię.

Omówienie

U co trzeciego pacjenta w chwili diagnozy raka nerkowokomórkowego stwierdza się przerzuty odległe. Płuca, wątroba, kościec to narządy, w których najczęściej stwierdza się ogniska przerzutowe [4]. W jednej z analizowanych serii przerzuty do szkieletu opisano u 30% chorych w trakcie 5-letniej obserwacji. Najczęściej zajęta jest miednica, żebra i kręgosłup [5]. U pacjentów z zajęciem szkieletu należy liczyć się z poważnymi powikłaniami, takimi jak złamania patologiczne,

Adres do korespondencji:

lek. Artur Drobnik
 Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
 ul. Artwińskiego 3, 25–734 Kielce
 Tel.: +48 609 476 756

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C38–C39
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

ucisk rdzenia kręgowego czy hiperkalcemia [5]. Typowym postępowaniem w takiej sytuacji klinicznej jest jakaś forma leczenia miejscowego w zależności od wskazań albo postępowanie chirurgiczne lub radioterapia [6]. Radioterapia powoduje zmniejszenie dolegliwości u około 50% chorych [7]. Wykazano skuteczność kwasu zoledronowego w redukcji powikłań kostnych, takich jak: złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, zastosowanie procedur ortopedycznych czy radioterapii [8]. Czop nowotworowy w żyłę nerkowej stwierdza się u 10–18% chorych [9]. Jego obecność w przypadku radykalnego usunięcia nie pogarsza prognozy, wymaga to jednak specjalnych technik chirurgicznych [10]. W przypadku przerzutowego raka nerki oraz przynależności do grupy wysokiego ryzyka zastosowanie temsirolimusu umożliwia poprawę przeżycia całkowitego. Badanie III fazy porównywało temsirolimus, interferon oraz oba leki w kombinacji. Temsirolimus wpływał na wydłużenie przeżycia w stosunku do interferonu odpowiednio: 10,9 vs. 7,3 miesiąca. Temsirolimus charakteryzował się lepszym profilem bezpieczeństwa niż interferon — ogółem stwierdzono mniej działań niepożądanych 3 i 4 stopnia: 67% vs. 78%. Lek ten został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki i przynajmniej 3 czynnikami złej prognozy [11].

Piśmiennictwo

1. Stelmach A., Borówka A., Chłosta P. i wsp. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Krzakowski M. i wsp. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych — 2009. Via Medica, Gdańsk 2009.
2. Cotait Maluf F., dos Santos Fernandes G., Galapo Kann A., Aguilar-Ponce J.L., de la Garza J., Buzaid A.C. Exploring the role of novel agents in the treatment of renal cell carcinoma *Cancer Treatment Rev.* 2008; 34: 750–760.
3. Larkin J.M.G., Chowdhury S., Gore M.E. Drug insight: advances refractory renal cell carcinoma in renal cell carcinoma and the role of targeted therapies. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007; 4: 470–479.
4. Corgna E., Betti M., Gatta G., Roila F., De Mulder P.H.M. Renal cancer. *Critical Rev. in Oncology/Hematology* 2007; 64: 247–262.
5. Zekri J., Ahmed N., Coleman R.E., Hancock B.W. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2001; 19: 379–382.
6. Bickels J., Merimsky O. Bone metastases of renal cell carcinoma: the role of surgery. *IMAJ* 2002; 4: 376–378.
7. Pęczkowski P. Rola radioterapii w leczeniu raka nerki. *Współczesna Onkologia* 2007; 11: 149–152.
8. Lipton A., Zheng M., Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 962–969.
9. Rabbani F., Hakimian P., Reuter V.E., Simmons R., Russo P. Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology. *J. Urol.* 2004; 171: 1057–1061.
10. Borówka A., Dobruch J. Leczenie chirurgiczne raka nerki. Czop nowotworowy w lokalnych naczyniach żylnych jako istotny problem chirurgiczny. *Współczesna Onkologia* 2005; 9: 79–83.
11. 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.

Małgorzata Majecka-Kotwica

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Opis przypadku nr 10

W październiku 2008 r. do tutejszej Poradni Chemioterapii zgłosił się 61-letni mężczyzna z powodu raka lewej nerki w IV stopniu zaawansowania. Pierwsze objawy wystąpiły 8 miesięcy wcześniej pod postacią dolegliwości bólowych jamy brzusznej, postępującego osłabienia, spadku masy ciała i krwimoczu. Wykonano badanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej i miednicy, w którym opisano guz nerki lewej o wymiarach 102 × 27 × 102 mm, ogniska przerzutowe w wątrobie oraz objętych badaniem dolnych partiach płuc. Badanie uzupełniono o angiografię tętnic nerkowych, ujawniając sieć patologicznego unaczynienia w środkowej części nerki prawej. W lutym 2008 r. wykonano embolizację guza nerki lewej. Miesiąc później przeprowadzono nefrektomię lewostronną. W preparacie pooperacyjnym stwierdzono: *Carcinoma clarocellulare renis* G2, naciek nowotworowy nie przekraczał torebki włóknistej narządu. Następnie przeprowadzono konsultację w Centrum Onkologii w Warszawie, gdzie pacjenta wstępnie zakwalifikowano do badania klinicznego. W dalszej kolejności ponownie opisano dostępną dokumentację radiologiczną, stwierdzając nieprawidłowy obraz nadnercza lewego, śledziony oraz okołoaortalnych węzłów chłonnych — obraz w pierwszej kolejności budził podejrzenie przerzutów. Z powodu niepokojących objawów neurologicznych: bóle głowy i zaburzenia równowagi w lipcu 2007 r. wykonano CT głowy, ujawniając ognisko rozrostowe o wymiarach 11 × 15 mm w prawej półkuli mózdzku wzmacniające po kontraście. Obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwo-

wym (OUN) wyłączyła chorego z planowanego udziału w doświadczeniu klinicznym. Z powodu narastających objawów ciasnoty wewnątrzczaszkowej pacjenta poddano paliatywnej radioterapii na obszar mózgowia. We wrześniu 2008 r. u chorego przeprowadzono napromienianie na pola czaszkowe w Centrum Onkologii w Gliwicach, podając 2 × 10 Gy. Kontrolne badanie CT głowy wykonane w listopadzie wykazało stabilizację zmiany ogniskowej w mózdzku. W chwili przyjęcia chory skarżył się na dolegliwości bólowe w zakresie prawego stawu biodrowego. Zlecono badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*): uwidoczniono zmianę przerzutową w prawej kości kulszowej sięgającą panewki stawu biodrowego; ponadto stwierdzono zmiany ogniskowe w tkance podskórnej i mięśniach pośladkowych. Osteolityczną zmianę w kośćcu paliatywnie napromieniono dawką 8 Gy. Ponieważ u chorego stwierdzono 4 czynniki złego rokowania według *Memorial Sloan-Kettering Center* (MSKCC), zakwalifikowano go do terapii przeciwnowotworowej temsirolimusem. W chwili rozpoczęcia leczenia stan ogólny chorego (KPS) oceniono na 50%. Stwierdzono niedokrwistość: stężenie Hb — 6,1 g/dL. Mnogie, wielonarządowe zmiany przerzutowe występowały w chwili rozpoznania. Od grudnia do stycznia zlecono 6 wlewów leku. Chory 2-krotnie wymagał przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Poza tym terapia przebiegała bez powikłań. Jednocześnie z powodu rozsiewu nowotworowego do kości pacjent otrzymywał kwas zoledronowy co 4 tygodnie. Kontrola odpowiedzi na leczenie uwidoczniała progresję zmian w jamie czaszki i w wątrobie przy stabilizacji zmian w klatce piersiowej. Zakończono leczenie przyczynowe.

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Majecka-Kotwica
 Świętokrzyskie Centrum Onkologii
 ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce
 Tel: +48 505 174 496

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C40-C41
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Omówienie

Koncepcja embolizacji guzów nerek narodziła się w latach 70. ubiegłego stulecia jako postępowanie paliatywne w przypadku bólu i masywnego krwimoczu [4]. W dalszej kolejności wykazano korzyść z przedoperacyjnej embolizacji tętnicy nerkowej w postaci: zmniej-

szonej utraty krwi w czasie zabiegu, skrócenia czasu operacji czy poprawy warunków preparowania na skutek obrzęku tkanek [5, 6]. W piśmiennictwie zwraca się również uwagę na immunomodulacyjne działanie takiego postępowania na skutek uwalnianych antygenów z martwiczej tkanki. Embolizacja może być korzystna w przypadku obecności czopa nowotworowego w żyły nerkowej [7]. Pacjenci z przerzutami raka nerki do centralnego systemu nerwowego są wykluczani z badań klinicznych. Postępowanie chirurgiczne poprawia przeżycia chorych pod kątem kompletnego usunięcia przerzutów [8]. Radioterapia całego mózgowia często jest nieskuteczna, wykazano natomiast korzystne działanie radiochirurgii w przerzutach raka nerki [9]. Wartość cytoredukcyjnej nefrektomii w chorobie przerzutowej u chorych poddanych terapii ukierunkowanej molekularnie jest przedmiotem badań [10].

Temsirolimus okazał się lekiem skutecznym w zaawansowanym raku nerki. Lek ten w badaniu III fazy porównano z interferonem α , uzyskując poprawę całkowitych przeżyć u chorych z minimum 3 czynnikami złej prognozy, odpowiednio 10,9 i 7,3 miesiąca. Do badania włączano również chorych ze stabilnymi przerzutami do mózgu po radioterapii lub metastazektomii i niewymagających steroidów. Nie przeprowadzono analizy dla subgroupy z przerzutami do mózgu [11].

Skuteczność bisofosfonianów potwierdzono w badaniu III fazy, którym pacjenci z guzami litymi innymi niż rak piersi otrzymywali zolendronian lub placebo. Chorzy z rakiem nerki stanowili 10%. Zolendronian wpłynął na zmniejszenie rocznej liczby zdarzeń w tej grupie chorych o około 21%. Stwierdzono także redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń o 61% oraz wydłużenie czasu do progresji zmian kostnych [12].

W terapii przerzutowego raka nerki osiągnięto wyraźny postęp. Wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie, nowych technik napromieniania oraz skutecznego leczenia wspomagającego pozwala na skuteczne opanowanie objawów i wpływ na długość życia chorych, jednak jest to nadal postępowanie paliatywne.

Piśmiennictwo

1. Escudier B. Advanced renal cell carcinoma. *Drugs* 2007; 67: 1257–1264.
2. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2477–2490.
3. Rini B.I., Campbell S.C., Escudie B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119–1132.
4. Turini D., Nicita G., Fiorelli C., Selli C., Villari N. Selective transcatheter arterial embolization of renal carcinoma: an original technique. *J. Urol.* 1976; 116: 419–421.
5. Bakal C.W., Cynamon J., Lakritz P.S., Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1993; 4: 727–731.
6. Klimberg I., Hunter P., Hawkins I.F., Drylie D.M., Wajzman Z. Preoperative angioinfarction of localized renal cell carcinoma using absolute ethanol. *J. Urol.* 1985; 133: 21–24.
7. Klimberg I., Hunter P., Hawkins I.F., Drylie D.M., Wajzman Z. Preoperative angioinfarction of localized renal cell carcinoma using absolute ethanol. *J. Urol.* 1985; 133: 21–24.
8. Decker D.A., Decker V.L., Herskovic A., Cummings G.D. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2: 169–173.
9. Muacevic A., Siebels M., Tonn J.C., Wowra B. Treatment of brain metastases in renal cell carcinoma: radiotherapy, radiosurgery, or surgery? *World J. Urol.* 2005; 23:180-184. Epub 2005 Mar 25.
10. Biswas S., Kelly J., Eisen T. Cytoreductive nephrectomy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: perspectives in the tyrosine kinase inhibitor era. *The Oncologist* 2009; 14: 52–59.
11. 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.
12. Lipton A., Colombo-Berra A., Bukowski R.M., Rosen L., Zheng M., Urbanowitz G. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10 (18 Część): 6397S–6403S.

Krzysztof Krzemieniecki, Joanna Streb

Zakład Chemioterapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Opis przypadku nr 11

Chory 57-letni z rozpoznaniem raka nerki lewej został w czerwcu 2008 r. skierowany do Zakładu Chemioterapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z powodu uwidocznienia w badaniach obrazowych masywnych zmian przerzutowych w sąsiedztwie łoża po nefrektomii, w okolicznych węzłach chłonnych oraz płucach. Pierwotnie rozpoznano operacyjnego raka nerki w grudniu 2007 r. Wówczas chory z dolegliwościami bólowymi okolicy lewego śródbrzusza zgłosił się do lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), a na podstawie przeprowadzonej diagnostyki ultrasonograficznej stwierdzono podejrzaną zmianę w obrębie lewej nerki. Chorego skierowano do Kliniki Urologii UJCM, gdzie w badaniu tomograficznym potwierdzono obecność guza nerki o wymiarach 83 × 98 × 104 mm. Wywiad rodzinny w zakresie chorób nowotworowych był ujemny. Wywiad w kierunku używek był również ujemny. Od około 9 miesięcy chory był objęty stałą kontrolą hematologiczną z powodu anemii autoimmunohemolitycznej, leczono go glikokortykosteroidami. W styczniu 2008 r. wykonano zabieg nefrektomii lewostronnej z jednoczasową splenektomią z uwagi na współistniejące schorzenie hematologiczne. W przebiegu pooperacyjnym nie wystąpiły powikłania. W badaniu histopatologicznym stwierdzono utkanie raka jasnokomórkowego, podtyp sarkomatyczny, z obecnością nacieku tkanki tłuszczowej okołonerkowej. Po zabiegu chorego objęto obserwacją. W maju 2008 r., w trakcie wizyty kontrolnej, chory skarżył się na kaszel, osłabienie, duszność wysiłkową oraz bóle lewej okolicy biodrowej. W wykonanym badaniu to-

mograficznym uwidoczniono liczne guzki przerzutowe w obu płucach oraz podejrzanę węzły chłonne prawej wnęki i rozwidlenia tchawicy. Ponadto w obrębie mięśnia czworobocznego lędźwi, na wysokości kręgu L4 uwidoczniono zmianę o wymiarach 37 × 26 mm naciekającą talerz kości biodrowej i powodującą jego destrukcję. Obraz radiologiczny uznano za jednoznacznie odpowiadający rozsiewowi raka nerki. W sierpniu 2008 r. podczas konsultacji onkologicznej stan ogólny pacjenta był średni, uskarżał się on na duszność, osłabienie oraz silne dolegliwości bólowe okolicy biodrowej lewej. Dobowe zapotrzebowanie na morfinę wynosiło 240 mg, dodatkowo chory stosował diklofenak w dawce 75 mg doustnie lub w czopku 2 razy dziennie, doraźnie 1 g paracetamolu w postaci roztworu musującego. W badaniu fizykalnym stwierdzono: błądź powłok oraz śluzówek, nad polami płucnymi liczne furchenia, a miejscami ściszenie szmerów oddechowych, bolesność uciskową lewego talerza biodrowego. W badaniach biochemicznych krwi nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy, a w morfologii odnotowano obniżenie stężenia hemoglobiny do 8,6 g/dL. Biorąc pod uwagę niekorzystne czynniki prognostyczne (rozsiew po 5 miesiącach od leczenia operacyjnego, stan sprawności 2 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy, rozsiew wielonarządowy), zdecydowano o zastosowaniu terapii temsirolimusem. Pierwszą dawkę 25 mg podano w sierpniu 2008 r. Po 4 dniach zaobserwowano spadek stężenia hemoglobiny do wartości 6,6 g/dL. Przetoczono 2 jednostki krwi i planowo podano drugą dawkę leku. Zwiększono dawkę prednizonu do 60 mg/dobę. W dniu, kiedy planowano podanie trzeciej dawki, stężenie hemoglobiny wynosiło 5,8 g/dL. Przetoczono 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Po kolejnych 4 dniach nastąpiła poprawa stanu ogólnego ze znacznym zmniejszeniem duszności i dolegliwości bólowych. Dobowe zapotrzebowanie na morfinę zmniejszyło się do 60 mg, chory przyjmował również mniejsze dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) bez potrzeby stosowania pa-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki, lek. Joanna Streb
 Zakład Chemioterapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
 ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C42-C44
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

racetamolu. Po tygodniu od podania kolejnej dawki preparatu Torisel zanotowano ponowny spadek stężenia hemoglobiny do 4,7 g/dL. Podano 6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Po tygodniu stan chorego oceniono jako dobry, z dalszym zmniejszaniem się dolegliwości związanych z nowotworem. Podano 5. dawkę temsirolimusu i zaplanowano badania obrazowe. Po 3 dniach wystąpiło krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W trakcie hospitalizacji w szpitalu rejonowym nie znaleziono źródła krwawienia, nie powtórzył się incydent krwotoku. W trakcie pobytu w szpitalu rozwinęło się obustronne zapalenie płuc. Chory otrzymał leczenie przeciwzapalne i po 5 tygodniach hospitalizacji był przygotowywany do wypisania ze szpitala. W nocy poprzedzającej wypis doszło do masywnego krwotoku z dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz niewydolności krążenia z hipowolemią. Chory zmarł wśród objawów wstrząsu.

Pacjent przeżył 16 tygodni mimo masywnego zaawansowania zmian przerzutowych i współistnienia anemii immunohemolitycznej, ze zmniejszeniem dolegliwości bólowych oraz duszności spoczynkowej. Leczenie było możliwe dzięki współpracy z lekarzami hematologami oraz internistami. Pomimo komplikacji wynikających ze współistnienia anemii immunohemolitycznej oraz depresji szpiku spowodowanej temsirolimusem chory był wysoko zmotywowany do prowadzenia leczenia, zwłaszcza po zmniejszeniu się dolegliwości bólowych.

Omówienie

Podtyp mięsakowaty (sarkomatyczny) nie jest odrębnym wariantem histologicznym raka nerkowokomórkowego, oznacza natomiast transformację w nowotwór o wyższym stopniu złośliwości cechujący się obecnością wysoce pleomorficznych komórek wrzecionowatych oraz komórek olbrzymich towarzyszących komórkom odpowiedniego typu raka. Klinicznie podtyp sarkomatyczny cechuje się dużą złośliwością miejscową i dużym potencjałem metastatycznym, co wpływa na złe rokowanie [1, 2]. Postępowanie jedynie operacyjne nie wpływa istotnie na czas przeżycia chorych wobec zaawansowania lokoregionalnego lub uogólnienia stwierdzonego w momencie diagnozy. Średni okres przeżycia po zabiegu wynosi 9–19 miesięcy [3].

Temsirolimus (Torisel) jest selektywnym inhibitorem kinazy ssaków mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Wiąże on wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), zaś powstały w ten sposób kompleks hamuje aktywność kinazy mTOR kontrolującej podział komórek [4]. Hamowanie aktywności mTOR powoduje zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1 oraz inhibicję procesu angiogenezy, co skutkuje regresją zmian

nowotworowych obserwowaną w modelach zwierzęcych [5]. Działanie przeciwnowotworowe preparatu Torisel *in vivo* potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell carcinoma*). W badaniu III fazy porównano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia temsirolimusem, interferonem α oraz skojarzonej terapii dwoma preparatami u pacjentów z RCC o niekorzystnym rokowaniu, dotychczas nieleczonych systemowo [6]. Wykazano korzyść kliniczną ze stosowania preparatu Torisel w postaci wydłużenia czasu do progresji (PFS, *progression free survival*) z 1,9 miesiąca do 3,7 miesiąca oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) z 7,3 miesiąca do 10,9 miesiąca w porównaniu z monoterapią interferonem. Czas przeżycia całkowitego w grupie chorych stosujących terapię skojarzoną wyniósł 8,4 miesiąca, leczenie obciążone było jednak zwiększonym odsetkiem zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4 (utrata masy ciała, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i zapalenie błon śluzowych) w porównaniu z monoterapią. Badaniem tym objęto chorych z rozległą chorobą uogólnioną i licznymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi, u których należy spodziewać się krótszego czasu przeżycia całkowitego niż u pacjentów włączanych do badań z cytokinami lub sunitybem, sorafenibem [7, 8]. W poprzednich badaniach z udziałem pacjentów bez niekorzystnych czynników ryzyka według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) lub tylko z 1 z nich czas przeżycia całkowitego wynosił około 2 lata, natomiast chorzy z 3 i więcej czynnikami ryzyka przeżywali średnio 4–8 miesięcy [9–11]. Pacjenci z rozległą chorobą o dużej dynamice mogą gorzej tolerować leczenie, a oporność na terapię może być u nich większa.

Umiarkowana skuteczność leczenia preparatem Torisel w chorobie zaawansowanej może sugerować, iż zysk z terapii odnoszą chorzy z rozsianym rakiem nerki, jednak z chorobą mniej rozległą. [6]. W opisanym przypadku obserwowano przejściowy dobry efekt paliatywny terapii w postaci zmniejszenia duszności i dolegliwości bólowych, co miało pozytywny wpływ na jakość życia chorego.

Najczęstszym powikłaniem hematologicznym stwierdzanym podczas terapii preparatem Torisel jest niedokrwistość. Występowała ona u 45% badanych chorych, z czego u 20% w stopniu 3 i 4 [6]. Ponieważ nie jest ona zależna od aktywności antyproliferacyjnej leku i nie ma typowych cech anemii chorób przewlekłych, uważa się, że wiąże się z bezpośrednim wpływem leku na homeostazę żelaza w organizmie [12]. Jako powikłanie mające istotny wpływ na jakość życia wymaga ona aktywnego leczenia. W opisanym przypadku klinicznym powikłania hematologiczne terapii nasilone były współistnieniem schorzeniem hematologicznym.

Piśmiennictwo

1. Cangiano T., Liao J., Naitoh J. i wsp. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 523–528.
2. de Peralta Venturina M., Moch H., Amin M. i wsp. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma. A study of 101 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 275–284.
3. Zaniewski M., Hałasik D., Jedynak P. Mięsakorak nerki współistniejący z rakiem z komórek przejściowych moczowodu — opis przypadku. *Chirurgia Polska* 2004; 6: 109–111.
4. Abraham R.T., Gibbons J.J. The mammalian target of rapamycin signaling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 3109–3114.
5. DelBufalo D., Ciuffreda L., Trisciuglio D. i wsp. Antiangiogenic potential of the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus. *Cancer Res* 2006; 66: 5549–5554.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., Russo P., Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 289–296.
10. Negrier S., Escudier B., Gomez F. i wsp. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1460–1468.
11. Makhail T.M., Abou-Jawde R.M., Boumerhi G. i wsp. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 832–841.
12. Maiorano A., Stallone G., Schena A. i wsp. Sirolimus interferes with iron homeostasis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82: 908–912.

Barbara Radecka

Oddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii

Opis przypadku nr 12

Mężczyzna w wieku 53 lat, w przeszłości palacz tytoniu (od 15 lat niepalący), po przebyciu 20 lat wcześniej udarze niedokrwiennym mózgu, z obciążającym wywiadem rodzinnym (rak jelita grubego u matki) zgłosił się do lekarza w czerwcu 2008 r. z powodu występujących od 2 miesięcy dolegliwości bólowych prawego ramienia. Poza tym u chorego nie występowały dolegliwości, stan ogólny oceniono na 80% w skali Karnofsky'ego. W toku diagnostyki obrazowej stwierdzono obecność ogniska osteolitycznego w przynasadzie bliższej kości ramieniowej prawej, dwuogniskowy guz lewej nerki (o średnicy 100 mm i 76 mm), liczne zmiany ogniskowe w przeponie oraz pakiety powiększonych węzłów chłonnych przykręgosłupowo po stronie lewej.

Chorego poddano zabiegowi nefrektomii lewostronnej, a w badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego rozpoznano utkanie raka jasnokomórkowego z zajęciem torebki i tkanki tłuszczowej okołonerkowej. Następnie przeprowadzono paliatywną radioterapię ogniska w kości ramieniowej, uzyskując krótkotrwały efekt przeciwbólowy. Wobec stwierdzonej hiperkalcemii włączono do terapii dożylny bifosfonian — pamidronian. Obserwowano dalszy postęp choroby — pogorszenie stanu ogólnego i samopoczucia, utratę apetytu i postępujący ubytek masy ciała (20 kg w ciągu 3 miesięcy), postępującą destrukcję prawej kości ramieniowej, stopniowe narastanie dolegliwości bólowych jamy brzusznej i okolicy lędźwiowej spowodowane powiększaniem się pakietów węzłów chłonnych przykręgosłupowych, naciekaniami lewej odnogi przepony i lewego mięśnia lędźwiowego, narastanie hiperkalce-

mii i związanych z nią objawów klinicznych. Do leczenia włączono analgetyki opioidowe, steroidy i zastosowano paliatywne napromienianie nacieku w okolicy przykręgosłupowej, bifosfonian zamieniono na kwas zoledronowy. W tym czasie również pojawiła się stopniowo narastająca duszność, a w badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono mnogie zmiany przerzutowe w płucach.

W listopadzie 2008 r. chorego zakwalifikowano do leczenia systemowego. Na podstawie dostępnych danych medycznych stwierdzono obecność 5 niekorzystnych czynników rokowniczych w skali Motzera, czyli: stopień sprawności według Karnofsky'ego — 60%; czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia poniżej 1 roku; stężenie Hb poniżej dolnej granicy normy (9,59 g/dl), stężenie wapnia w surowicy powyżej 10 mg/dl, rozsiew wielonarządowy. Przynależność do grupy niekorzystnie rokującej wpłynęła na kwalifikację do leczenia preparatem Torisel. W dniu 17.12.2008 r. rozpoczęto leczenie temsirolimusem. W chwili rozpoczęcia terapii chory uskarżał się na silne bóle wymagające stosowania opiatów, duszność, uporczywe zaparcia i problemy z samodzielnym poruszaniem się. W badaniu fizykalnym stwierdzono ograniczenie ruchomości kończyny górnej prawej, sciszenie szmeru pęcherzykowego u podstawy prawego pola płucnego, tklivość nadbrzusza. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono anemię, hiperleukocytozę z przewagą neutrofilii, podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej, hiperkalcemię, a w badaniach obrazowych — mnogie przerzuty w płucach, pakiet węzłów chłonnych przykręgosłupowych o wymiarach 69 × 57 × 100 mm, naciekanie lewej odnogi przepony i lewego mięśnia lędźwiowego.

Lek stosowano w standardowej dawce 25 mg dożylnie, w rytmie tygodniowym. Podano 5 dawek preparatu Torisel. W trakcie leczenia nie zaobserwowano poprawy w odniesieniu do żadnego z podanych odchyśleń poza obniżeniem stężenia wapnia oraz zmniejszeniem dolegliwości bólowych po zwiększeniu dawek leków przeciwbólowych.

Kontrolne badanie radiologiczne uwidoczniło progresję zmian płucnych. Nie wykonano planowanego po

Adres do korespondencji:

dr med. Barbara Radecka
Opolskie Centrum Onkologii, Oddział Onkologii Klinicznej
ul. Katowicka 66a, 45-061 Opole
tel: +48 502313767

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2009, tom 5, supl. C, C45-C46
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

podaniu 8 dawek badania tomografii (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej i miednicy, gdyż chory nie zgłosił się już w terminie do szóstego podania.

Analiza przebiegu choroby i leczenia u tego pacjenta wskazuje, że nie odniósł on korzyści z zastosowanego leczenia celowanego. Mimo że lek zastosowano zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi i spełniono kryteria właściwego profilu chorego, to wyjściowe zaawansowanie, dynamika choroby i stan ogólny w momencie rozpoczynania leczenia zadecydowały o niepowodzeniu. Kwalifikując chorego do leczenia, lekarze kierowali się młodym wiekiem pacjenta i jego silną motywacją do podjęcia, a następnie kontynuacji terapii, mając jednocześnie świadomość jej niekorzystnych aspektów.

Omówienie

Wyłonienie na podstawie analizy 670-osobowej grupy chorych z rozpoznaniem rozsianego raka nerkowo-komórkowego, leczonych w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) w latach 1975–1996, pięciu niekorzystnych czynników prognostycznych pozwoliło na podział tej populacji na 3 grupy: niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka, których średni czas przeżycia różnił się o ponad pół roku pomiędzy poszczególnymi grupami. Przynależność do grupy o niekorzystnym rokowaniu (obecność min. 3 czynników ryzyka) oznaczała 3-procentowy odsetek przeżyć 2-letnich, z 4-miesięczną medianą czasu przeżycia. Ta stratyfikacja okazała się pomocna podczas tworzenia protokołów badań klinicznych, interpretacji ich wyników, jest też ważnym czynnikiem podczas podejmowania decyzji terapeutycznych [1, 2].

W leczeniu pierwszego rzutu uogólnionego raka nerki w grupie chorych wysokiego ryzyka (z obecnością przynajmniej 3 czynników, spośród takich jak: stan ogólny w skali Karnofsky'ego 60% lub 70%, mniej niż 1 rok od wstępnej diagnozy, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy, skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl, stężenie dehydrogenazy mleczanowej > 1,5 raza górnej granicy normy, rozsiew wielonarządowy) został zarejestrowany preparat Torisel (temsirolimus) [3]. Podstawą tej decyzji były wyniki ran-

domizowanego badania III fazy porównującego tę terapię (209 pacjentów) ze standardową immunoterapią interferonem (207 pacjentów) i terapią skojarzoną z udziałem obu substancji (210 pacjentów). Wyniki badania to wydłużenie czasu średniego przeżycia o 3,5 miesiąca (10,9 vs. 7,3) oraz wydłużenie czasu do progresji o 1,8 miesiąca (3,7 vs. 1,9) w grupie leczonej temsirolimusem w stosunku do immunoterapii. Nie odnotowano większego zysku ze skojarzenia obu leków w odniesieniu do obu ocenianych parametrów przy gorszej tolerancji leczenia skojarzonego. Torisel okazał się lekiem względnie bezpiecznym, wiązał się z mniejszym niż interferon odsetkiem działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 według *Common Toxicity Criteria* (CTC). Najczęstszymi obserwowanymi powikłaniami były osłabienie, wysypka skórna, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, hiperlipidemia, hiperglikemia. Objawy te poddawały się zastosowanemu leczeniu, ustępowały też po zmniejszeniu dawki leku. Autorzy badania sugerują, iż tolerancja leczenia u chorych z chorobą bardziej zaawansowaną i o dużej dynamice może być gorsza, przy większej oporności na terapię temsirolimusem [4].

W przedstawionym przypadku klinicznym, pomimo zgodnej z wytycznymi kwalifikacji do leczenia, pacjent nie odniósł korzyści klinicznej z zastosowanej terapii. Nie można wykluczyć, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia systemowego pozwoliłoby na osiągnięcie lepszych wyników. Jednocześnie u chorych z rozpoznaniem przerzutowego raka nerki po nefrektomii może nastąpić nawet długotrwała stabilizacja choroby. Z tego powodu ustalenie optymalnego czasu wdrożenia leczenia systemowego jest trudną decyzją terapeutyczną.

Piśmiennictwo

1. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. i wsp. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530–2540.
2. Szczylik C., Nurzyński P., Żolnierek J. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku nerki. Część II. Ocena stopnia zaawansowania raka nerki. *Terapia Współczesna Onkologia* 2004; 8: 189–199.
3. Torisel — charakterystyka produktu. Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/torisel/emea-combined-h799pl.pdf>.
4. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.

Leszek Rumianowski

Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Opis przypadku nr 13

We wrześniu 2006 r. do Kliniki Urologii w Poznaniu przyjęto 41-letniego chorego z podejrzeniem raka lewej nerki. Po wykonaniu badań diagnostycznych poddano go zabiegowi operacyjnemu: nefrektomii brzusznej lewostronnej. W przebiegu zabiegu i okresie pooperacyjnym nie stwierdzono powikłań. W badaniu histopatologicznym (HP nr: 10408–13/06) stwierdzono: *Adenocarcinoma clarocellulare G2 infiltrans fere completa parenchymae renis, pT2. Tumor 17 × 12 × 10 cm. Fibrosis et calcificatio dystrophica regionis telae carcinomatis*. Następnie pacjenta objęto kontrolą urologiczną. Do czerwca 2008 r. chory czuł się dobrze i nie zgłaszał żadnych dolegliwości. W lipcu 2008 r. pojawiły się obrzęki wokół kostek, bóle pleców i gorączka (39°C). Po wykonaniu badania tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej stwierdzono 2 guzy przerzutowe lewego płuca: pierwszy położony przykręgosłupowo, drugi w segmencie 3. W sierpniu 2008 r. pacjenta przyjęto do Kliniki Torakochirurgii w Poznaniu, gdzie wykonano resekcję klinową płata górnego i dolnego płuca lewego drogą torakotomii. W przebiegu operacji i okresie pooperacyjnym nie stwierdzono powikłań. Dolegliwości ustąpiły. Ocena mikroskopowa usuniętych zmian potwierdziła ich przerzutowy charakter. W dalszej kolejności chorego objęto kontrolą onkologiczną. W grudniu 2008 r. wykonano kontrolne badanie CT jamy brzusznej, w którym nie stwierdzono cech procesu nowotworowego oraz badanie CT klatki piersiowej, w którym opisano zmiany prze-

rzutowe w obu płucach i węzłach chłonnych śródpiersia. W styczniu 2009 r. pacjenta przyjęto do Kliniki Onkologii w Poznaniu. Analizując przypadek chorego, uznano za zasadne wdrożenie leczenia systemowego temsirolimusem. Stan czynnościowy chorego oceniono na 60% według Karnofsky'ego. W badaniu nie stwierdzono istotnych odchyśleń od stanu prawidłowego za wyjątkiem blizn pooperacyjnych zagojonych przez rychłozrost. Z powodu dolegliwości bólowych grzbietu chory przyjmował leki przeciwbólowe z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) oraz paracetamol. U pacjenta nie występowały schorzenia towarzyszące. Uzależniony od nikotyny — 10 paczkolet w wywiadzie — od pół roku nie pali. Zidentyfikowano 3 czynniki prognostyczne według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC): KPS < 60%, stężenie Hb < 5, 6 mmol/L, przerzuty w płucach oraz węzłach chłonnych śródpiersia. Farmakoterapię z zastosowaniem temsirolimusu rozpoczęto w styczniu 2009 r. w dawce 25 mg raz w tygodniu. Wlewy leku poprzedzono parenteralnym podaniem klemastyny. Nie zaobserwowano działań niepożądanych w 3 i 4 stopniu według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Odnotowano objawy toksyczne 2 stopnia: anemię wymagającą 2-krotnego przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, wysypkę skórą oraz grzybicze zapalenie śluzówki jamy ustnej. Wobec zadowalającej tolerancji leczenia utrzymano dotychczasową dawkę i częstość leczenia. Kontrola skuteczności leczenia po 9 cyklach wykazała stabilizację ognisk przerzutowych w klatce piersiowej. Uzyskano również korzyść kliniczną w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych, poprawę stanu sprawności i jakości życia. Chory kontynuuje terapię.

Adres do korespondencji:

Lek. Leszek Rumianowski
 Oddział Chemioterapii
 Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
 Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
 Tel.: +48 603 310 035

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C47–C48
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Omówienie

Leczenie rozsianego raka nerki wymaga niekiedy integracji kilku modalności klinicznych. Operacyjne leczenie przerzutów jest możliwe u 2–3% chorych. Najlepszymi kandydatami do takiego postępowania są cho-

rzy z pojedynczymi ogniskami w płucach, w dobrym stanie ogólnym i z długim okresem wolnym od nawrotu choroby. W tak wyselekcjonowanej grupie pacjentów stwierdzono korzyść w postaci wydłużenia czasu przeżycia całkowitego. Pięcioletnie przeżycia u chorych poddanych kompletnej metastazektomii wynosiły 36–45% [5, 6]. Ponieważ u większości tych chorych dojdzie do progresji, powinno się ich kwalifikować do badań klinicznych oceniających przydatność leczenia uzupełniającego [7].

Zastosowanie temsirolimusu w rozsianym raku nerki pozwala na poprawę całkowitych przeżyć w stosunku do interferonu. Lek ten oceniano w grupie pacjentów ze złym rokowaniem. W grupie leczonej temsirolimusem stwierdzono poprawę przeżycia całkowitego o 3,6 miesiąca i różnica ta była znamienna. Objawy toksyczne najczęściej stwierdzane w grupie leczonych inhibitorem szlaku mTOR to: wysypka, obrzęki obwodowe, hiperglikemia i hiperlipidemia [8].

Najczęstszym powikłaniem hematologicznym odnotowanym podczas leczenia temsirolimusem była anemia i dotyczyła 45% chorych, z czego 20% w stopniu 3 i 4 [8].

Uważa się, że niedokrwistość nie jest efektem bezpośredniego działania antyproliferacyjnego, ale wynika z wpływu inhibitora mTOR (*mammalian target of rapamycin*) na homeostazę żelaza [9, 10]. Ponieważ anemia może w istotny sposób pogarszać jakość życia

chorych, wymaga ona ścisłego monitorowania i aktywnego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2477–2490.
2. Stelmach A., Borówka A., Chłosta P. i wsp. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Krzakowski M. i wsp. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych — 2009 r. Via Medica, Gdańsk 2009.
3. Corgna E., Betti M., Gatta G., Roila F., De Mulder P.H.M. Renal cancer critical reviews. *Oncology/Hematology* 2007; 64: 247–262.
4. Drucker B.J. Renal cell carcinoma: current status and future prospects. *Cancer Treat. Rev.* 2005; 31: 536–545.
5. Murthy S.C., Kim K., Rice T.W. i wsp. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 996–1003.
6. Pfannschmidt J., Hoffmann H., Muley T., Krysa S., Trainer C., Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74: 1653–1657.
7. Thomas A.A., Rini B.I., Campbell S.C. Integration of surgery and systemic therapy in the management of metastatic renal cancer. *Current Urology Reports* 2009; 10: 35–41.
8. 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.
9. Maiorano A., Stallone G., Schena A. i wsp. Sirolimus interferes with iron homeostasis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82: 908–912.
10. Sanchez Fructuoso A., Calvo N., Moreno M.A. i wsp. Study of anemia after later introduction of everolimus in the immunosuppressive treatment of renal transplant patients. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 2242–2244.

Leszek Rumianowski

Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Opis przypadku nr 14

W lutym 2009 r. do Kliniki Onkologii w Poznaniu przyjęto 50-letnią chorą z rozpoznaniem uogólnionym rakiem nerki. Chorobę w stadium lokalnego zaawansowania zdiagnozowano na Oddziale Urologicznym Szpitala Rejonowego w listopadzie 2007 r., gdzie pacjentkę poddano lewostronnej nefrektomii. Znieczulenie i zabieg operacyjny chora zniosła dobrze. Diagnoza histopatologiczna brzmiała następująco: *Carcinoma clarcocellulare renis G3. Metastasis carcinomatosa in lymphonodulo hili renis. Metastases carcinomatosa in lymphonodos, pT2N2*. Pacjentkę objęto obserwacją Poradni Urologicznej. W listopadzie 2008 r. chora została poddana operacji ginekologicznej z powodu guza trzonu macicy. Wykonano wówczas amputację macicy wraz z przydatkami drogą laparotomii. W badaniu mikroskopowym stwierdzono: *Adenocarcinoma endometrioides endometrii G2; pT1b; FIGO IB. Metastases carcinomatosa ovarii sinistri — carcinoma clarcocellulare renis*. Z uwagi na przerzutowy charakter zmian w jajnikach chorą skierowano do Poradni Onkologicznej. Miesiąc po histerektomii wykonano badanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej i klatki piersiowej, ujawniając obecność przerzutów w płucach, węzłach chłonnych śródpiersia i jamy brzusznej. Od lutego 2009 r. chora jest pacjentką tutejszej Kliniki. W chwili przyjęcia stopień sprawności oceniono na 70%, stężenie hemoglobiny wynosiło 7,2 mmol/l, odnotowano mnogie zmiany przerzutowe po obu stronach przepony. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono istotnych odchyłeń od stanu

prawidłowego, blizny pooperacyjne były zagojone prawidłowo. Chora nie leczyła się z innego powodu, nie przyjmowała żadnych leków. Od 14 lat nie paliła tytoniu. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia temsirolimumem. Ogółem otrzymała 8 cykli leczenia w dawce 25 mg, raz w tygodniu. Leczenie prowadzono w osłonie leku przeciwhistaminowego. Nie zaobserwowano poważnych epizodów toksyczności, a jedynie wysypkę skórą 1 stopnia oraz zapalenie jamy ustnej 2 stopnia. Objawy ustąpiły po zastosowaniu leków miejscowych i antyalergicznym. Dolegliwości bólowe szkieletu wzbudziły podejrzenie rozsiewu, jednak wykonana scyntygrafia wykluczyła obecność ognisk przerzutowych. Ostalgię zakwalifikowano jako działania niepożądane w 2 stopniu nasilenia. Ocena odpowiedzi na leczenie po 2 miesiącach terapii wykazała progresję w postaci nowych ognisk przerzutowych w mięszu płuc. Chora zakończyła leczenie przy czynowe.

Omówienie

Raki nerki wykazują często zaskakujący przebieg kliniczny. Zajęcie jajników stwierdza się wyjątkowo rzadko. W jednej z analizowanych serii przerzuty do jajnika stwierdzono u 0,5% kobiet poddanych badaniom autopsyjnym [4]. W piśmiennictwie opisano dotychczas 22 takie przypadki [5]. Obecność raka jasnokomórkowego w jajniku może stanowić trudność diagnostyczną z uwagi na podobieństwo do jasnokomórkowych guzów pierwotnie lokalizujących się w gonadzie żeńskiej [4]. U chorej wykrycie przerzutu do lewego jajnika w trakcie operacji ginekologicznej wyprzedziło ujawnienie masywnego zajęcia narządów wewnętrznych.

Temsirolimus jest inhibitorem kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*). W badaniu III fazy oceniono jego przydatność w terapii rozianego raka nerki u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Odnotowano poprawę przeżyć całkowitych w stosunku do grupy chorych leczonych interferonem: 10,9 vs. 7,3 miesiąca [6]. Zapalenie jamy ustnej było względnie częstym powikłaniem leczenia, stwierdzono je u 20% chorych, ale tylko u 1%

Adres do korespondencji:

Lek. Leszek Rumianowski
 Oddział Chemioterapii
 Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
 Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
 Tel.: +48 603 310 035

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C49–C50
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

w stopniu 3 i 4. Stan ten dobrze odpowiada na leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Wysypka skórna była jednym z najczęściej stwierdzanych skutków ubocznych i dotyczyła 70% chorych i jedynie u 4% w stopniu większym niż 2. Uogólnionych dolegliwości bólowych szkieletu nie zarejestrowano jako skutków ubocznych leczenia. Stwierdzono natomiast ból kregosłupa jako dolegliwość występującą u 1/5 chorych, jednak tylko u 3% w stopniu 3 i 4 [6]. Temsirolimus jest lekiem o akceptowalnej toksyczności, a działania niepożądane występujące w trakcie jego stosowania dobrze poddają się terapii internistycznej [7, 8].

Piśmiennictwo

1. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2009 CA. *Cancer J. Clin.* 2009; 59: 225–249.
2. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80: 1198–1120.
3. American College of Surgeons. Public Access NCCN Survival Reports. Dostępne na: <http://web.facs.org/ncdbr/survival7.cfm>. Accessed August 4, 2006.
4. Valappil S.V., Toon P.G., Anandaram P.S. Ovarian metastasis from primary renal cell carcinoma: report of a case and review of literature. *Gynecologic Oncology* 2004; 94: 846–849.
5. Anagnostou V.K., Tiniakos D.G., Chorti M. i wsp. Right sided renal cell carcinoma metastasizing to the contralateral ovary: case report and review of the literature. *Pathol. Oncol. Res.* 2009; 15: 123–127.
6. 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.
7. Bellmunt J., Szczylik C., Feingold J., Strahs A., Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1387–1392.
8. Bhojani N., Jeldres C., Patard J.J. i wsp. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *European Urology* 2008; 53: 917–930.

Leszek Rumianowski

Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Opis przypadku nr 15

Mężczyzna rasy kaukaskiej w wieku 54 lat, uprzednio zdrowy, trafił w grudniu 2007 r. na oddział urologiczny lokalnego szpitala. Na podstawie objawów klinicznych i badań obrazowych stwierdzono guza lewej nerki. Chorego zakwalifikowano do zabiegu resekcji lewej nerki, a sam zabieg wykonano 06.12.2007 r. Zabieg i znieczulanie pacjent zniósł dobrze. Gojenie rany pooperacyjnej było prawidłowe. Diagnoza mikroskopowa brzmiała: *carcinoma renis G2, nienaciekający naczyń nerkowych, pTb1*. Pacjenta wypisano ze szpitala w stanie dobrym z zaleceniem regularnych wizyt kontrolnych w Poradni Urologicznej. W styczniu 2009 r., czyli 2 lata od rozpoznania, w wykonanym badaniu tomograficznym klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono cechy rozsiewu nowotworowego w zakresie płuca prawego — 2 ogniska przerzutowe oraz przestrzeni zaotrzewnowej — powiększone węzły chłonne. Trzy miesiące później chory trafił do Kliniki Onkologii w Poznaniu, gdzie w wykonanym badaniu tomograficznym klatki piersiowej stwierdzono masywną progresję zmian przerzutowych w mięszu płuca i w węzłach chłonnych. Zaplanowano leczenie systemowe z zastosowaniem temsirolimusu. Kwalifikując chorego do tego leczenia, uwzględniono całokształt obrazu klinicznego oraz dotychczasowy przebieg choroby: stan sprawności według Karnofsky'ego — 70%, stężenie hemoglobiny — 7,7 mmol/L, obecność przerzutów w klatce piersiowej i przestrzeni zaotrzewnowej. Aktualnie chory otrzymał 3 cykle leczenia w dawce 25 mg co tydzień.

Tolerancja leczenia była dobra. Stwierdzono jedynie nienasiloną toksyczność w postaci zapalenia gardła oraz wysypki skórnej, które z łatwością opanowano lekami odkażającym oraz przeciwalergicznymi. Chory kontynuuje leczenie w zaplanowanej dawce i w prawidłowym rytmie. Dalsze losy chorego znane będą po ocenie skuteczności leczenia w badaniach obrazowych.

Omówienie

Nawrót raka nerki w przypadku wyjściowego zaawansowania T1b wynosi 14%, najczęstszą lokalizacją przerzutów są płuca, a w dalszej kolejności wątroba i kości [3]. U pacjentów z pojedynczymi przerzutami w płucach należy rozważyć leczenie chirurgiczne. U pacjentów, u których takie podejście terapeutyczne może okazać się najbardziej skuteczne, okres wolny od nawrotu choroby powinien być długi, a przebieg choroby indolentny. Odsetek pacjentów z ograniczoną chorobą przerzutową nadającą się do metastazektomii nie przekracza 5% [4]. W przypadku usunięcia wszystkich zmian przerzutowych 5-letnie przeżycia sięgają 35–45% [5, 6]. Chorym niekwalifikującym się do zabiegowego leczenia przerzutów należy proponować udział w badaniach klinicznych. Temsirolimus to inhibitor niereceptorowej kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*). W cytoplazmie łączy się on z białkiem FKBP-12. Tak powstały kompleks hamuje aktywność szlaku mTOR, co w dalszej kolejności powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1. Wtórnie do inhibicji kaskady sygnałowej następuje spadek wewnątrzkomórkowego stężenia białek czynników indukowanych hipoksją (HIF, *hypoxia inducible factor*): HIF-1 i HIF-2 α oraz naczyniowośródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Skutkiem tego następuje zahamowanie angiogenezy, która w raku nerki jest szczególnie nasiloną [7]. W badaniu III fazy oceniającym skuteczność temsirolimusu losowo przydzielono do grup 626 chorych na przerzutowego raka nerki uprzednio nieleczonych z pośredniej i wysokiej grupy ryzyka według Motzera. Uzyskano poprawę przeżyć całkowitych w grupie leczonej temsiroli-

Adres do korespondencji:

Lek. Leszek Rumianowski
 Oddział Chemioterapii
 Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
 Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
 Tel.: +48 603 310 035

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C51–C52
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

musem — 10,9 miesiąca w stosunku do grupy chorych leczonych interferonem α — 7,3 miesiąca i różnica ta była znamienna. Leczenie było dobrze tolerowane, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi dotykającymi przeszło 30% chorych były: astenia, wysypka skórna, niedokrwistość, nudności i utrata apetytu [8]. Aktualnie toczą się badania oceniające skuteczność tego leku w drugiej linii po sunitynibie. Wstępne wyniki dostępne będą na początku przyszłego roku [9]. W innym badaniu porównuje się terapię z zastosowaniem temsirolimusi z bewacyzumabem vs. leczenie interferonem z bewacyzumabem [10].

Piśmiennictwo

1. Stelmach A., Borówka A., Chłosta P. i wsp. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Krzakowski M. i wsp. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych — 2009 r. Via Medica, Gdańsk 2009.
2. Corgna E., Betti M., Gatta G., Roila F., De Mulder P.H.M. Renal cancer critical reviews. *Oncology/Hematology* 2007; 64: 247–262.
4. Eggener S.E., Yossepowitch O., Pettus J.A., Snyder M.E., Motzer R.J., Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3101–3106.
4. Thomas A.A., Rini B.I., Campbell S.C. Integration of surgery and systemic therapy in the management of metastatic renal cancer. *Current Urology Reports* 2009; 10: 35–41.
5. Kierney P.C., van Heerden J.A., Segura J.W., Weaver A.L. Surgeon's role in the management of solitary renal cell carcinoma metastases occurring subsequent to initial curative nephrectomy: an institutional review. *Ann. Surg. Oncol.* 1994; 1: 345–352.
6. Kavolius J.P., Mastorakos D.P., Pavlovich C. i wsp. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2261–2266.
7. Otto T., Eimer C., Gerullis H. Temsirolimus in renal cell carcinoma. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: S36–S39.
8. 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.
9. Dostępne na: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00474786?term=NCT00474786&rank=1>
10. Dostępne na: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00631371?term=NCT00631371&rank=1>

Anetta Śmietana

Podkarpackie Centrum Onkologii Wojewódzkiego Szpitala im. F. Chopina w Rzeszowie

Opis przypadku nr 16

Mężczyznę rasy kaukaskiej w wieku 51 lat przyjęto na Oddziału Chemioterapii z powodu rozlanego raka prawej nerki w marcu 2009 r. Diagnozę postawiono na Oddziale Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Szpitala Wojewódzkiego, dokąd chorego skierowano w grudniu 2008 r. z powodu bólu brzucha i osłabienia. W wykonanych badaniach tomograficznych klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono proces rozrostowy prawej nerki z wtórnym zajęciem węzłów chłonnych jamy brzusznej, płuc i wątroby. W styczniu 2009 r. wykonano paliatywną nefrektomię prawostronną. W okresie pooperacyjnym nie wystąpiły powikłania. Histologicznie był to rak jasnokomórkowy nerki, niskozróżnicowany (G4 według Fuhrmana), naciekający torebkę tłuszczową i okolicę wnęki, z cechami wrastania raka do naczyń średniego kalibru w obrębie wnęki nerki i torebki tłuszczowej. Stopień zaawansowania według TNM ustalono na pT3N1M1. W marcu 2009 r. chory trafił do tutejszego Oddziału, gdzie zdecydowano o włączeniu temsirolimusu jako formy leczenia paliatywnego. Stan ogólny chorego w chwili przyjęcia był dobry: KPS — 90%. Jako główne dolegliwości chory podawał osłabienie i szybką męczliwość. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono umiarkowaną anemię — stężenie hemoglobiny wynosiło 11,6 g/dL. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło 643 U/L i było poniżej górnej granicy normy. Temsirolimus podawano dożylnie w dawce 25 mg, co 7 dni. W maju 2009 r., po 8 tygodniach leczenia wykonano kontrol-

ne badania obrazowe, stwierdzając całkowitą regresję zmian w mięszu płuc. Zmiana ogniskowa w wątrobie uległa regresji. Nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych w jamie brzusznej. W łoży po usuniętej nerce radiolog opisał patologiczną masę tkankową o wymiarach 25 × 26 × 11 mm, wzmacniającą po kontraście obwodowo, do 95–100 jH. Z uwagi na dobrą odpowiedź na leczenie guza w łoży uznano za niekompletnie usuniętą zmianę pierwotną. Zdecydowano o kontynuowaniu leczenia. Stan ogólny chorego pozostaje dobry, a tolerancja wysiłku uległa poprawie. Po 4. cyklu leczenia w badaniach laboratoryjnych stwierdzono wzrost stężenia hemoglobiny do 14,2 g/dL. Z objawów niepożądanych stwierdzono zaburzenia gospodarki lipidowej: stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 285 mg/dL, a triglicerydów — 433 mg/dL. Zastosowano leczenie dietetyczne oraz hipolipemizujące z wykorzystaniem statyn i fibratu, uzyskując normalizację lipogramu po miesiącu leczenia. Po ekspozycji na światło słoneczne u chorego wystąpił odczyn fotoalergiczny z zaczerwienieniem i obrzękiem twarzy, co uznano za działanie uboczne temsirolimusu. Biorąc pod uwagę dobrą odpowiedź radiologiczną oraz akceptowalną toksyczność leku u chorego, przewidziano kolejne cykle leczenia.

Omówienie

Szlak mTOR jest kluczową kaskadą sygnałową regulującą wzrost komórek, proliferację oraz odpowiedź na stres wynikający z niedoboru tlenu. Temsirolimus łączy się wewnątrz komórki z białkiem FKBP-12 i tak powstały kompleks hamuje mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Skutkiem inhibicji mTOR jest zahamowanie cyklu komórkowego oraz angiogenezy [3]. W badaniu III fazy Hudes porównał skuteczność i bezpieczeństwo temsirolimusu, interferonu α oraz obu leków w kombinacji. Do badania zakwalifikowano chorych z przerzutowym rakiem nerki, dotychczas nieleczonych systemowo i obarczonych czynnikami złego rokowania. Inhibitor mTOR wpływał na istotne wydłużenie całkowitego

Adres do korespondencji:

lek. Anetta Śmietana
Podkarpackie Centrum Onkologii
Wojewódzkiego Szpitala im. F. Chopina w Rzeszowie
ul. Szopena 2, 35-055 Rzeszów
tel: +48 668 695 730

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2009, tom 5, supl. C, C53–C54
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

przeżycia i przeżycia wolnego od progresji w stosunku do interferonu — odpowiednio 10,9 i 7,3 miesiąca oraz 5,5 i 3,1 miesiąca. Temezirolimus okazał się też lepiej tolerowany, stwierdzono 67% działań niepożądanych w stopniu większym niż 2 i 78% w grupie chorych leczonych cytokiną [4]. Temezirolimus powoduje wiele zaburzeń metabolicznych. Jednym z najczęstszych jest hipercholesterolemia i hipertriglicydemia oraz hiperglikemia. W trakcie leczenia temezirolimusem rekomenduje się rutynowe sprawdzanie glikemii i lipidogramu. W leczeniu zaistniałych zaburzeń skuteczna jest dieta i leczenie hipolipemizujące. Większość statyn — podobnie jak temezirolimus i jego główny aktywny metabolit — sirolimus — jest substratami dla cytochromu CYP3A4 [5]. Wprowadzenie inhibitora reduktazy HMGCoA musi być ostrożne z uwagi na konkurencyjny metabolizm. Za najbezpieczniejszą uważa się parwastatynę w dawce dobowej 10–80 mg [6]. W badaniach nad temezirolimusem nie wykazano właściwości fotouczulających. Wysypka skórna występowała u 47% badanych, z czego ciężka u 4% chorych, a obrzęki obwodowe u 27% pacjentów, z czego w stopniu 3 i 4 u 2% [4]. Stosując temezirolimus w prakty-

ce klinicznej, należy mieć świadomość jego wpływu na globalny metabolizm ustroju. Konieczne jest monitorowanie jego wybranych parametrów oraz aktywne leczenie w przypadku odchylenia od normy [7].

Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. Lyon: IARC Press. IARC Cancer Base 2001; 5.
2. Roazzi P., Capocaccia R., Santaquilani M., Carrani E. Electronic availability of EURO CARE-3 data: a tool for further analysis. *Ann. Oncol.* 2003; 14 (supl. 5): v150–v155.
3. Gore M.E. Temezirolimus in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2007; 18 (supl. 9): ix87–ix88.
4. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. i wsp. Temezirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.
5. Simpson D., Curran M.P. Temezirolimus in advanced renal cell carcinoma. *Drugs* 2008; 68: 631–638.
6. Bhojani N., Jeldres C., Patard J.J. i wsp. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temezirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *European Urology* 2008; 53: 917–930.
7. Bellmunt J., Szczylik C., Feingold J., Strahs A., Berkenblit A. Temezirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1387–1392.

Piotr Tomczak

Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Opis przypadku nr 17

Pacjenta w wieku 49 lat w maju 2008 r. przyjęto na Oddział Pulmonologiczny z podejrzeniem gruźlicy płuc w obrazie radiologicznym klatki piersiowej. W wykonanych badaniach tomograficznych klatki piersiowej oraz jamy brzusznej stwierdzono guza prawej nerki o wymiarach 7,8 × 7,8 × 8,4 cm, w prawym nadnerczu litą zmianę guzowatą o wymiarach 3,2 × 2,7 × 5,4 cm oraz zmiany przerzutowe w obu płucach.

W związku z wynikiem badań pacjenta przeniesiono na Oddział Urologiczny, gdzie przeprowadzono leczenie operacyjne, czyli nefrektomię prawostronną. W przebiegu pooperacyjnym nie stwierdzono istotnych powikłań. W materiale operacyjnym zidentyfikowano utkanie raka jasnokomórkowego nerki (G1–3) z naciekaniami torebki narządu i tkanki tłuszczowej (pT3a) oraz masywne zmiany przerzutowe w badanych węzłach okołonerkowych (pN2). Ze względu na obecność prątków kwasochłonnych w badaniu bakteriologicznym płwociny u chorego przeprowadzono leczenie przeciwpłatkowe. We wrześniu 2008 r. pacjenta ponownie hospitalizowano na Oddziale Pulmonologicznym, gdzie powtórzono diagnostykę w kierunku gruźlicy i nie stwierdzono obecności patogenu w badaniu bakteriologicznym.

W kontrolnej tomografii klatki piersiowej zanotowano progresję zmian nowotworowych w postaci nowych, mnogich zmian przerzutowych w płucach oraz progresję zmian węzłowych w śródpiersiu. Z uwagi na wynik badań obrazowych pacjenta skierowano do Po-

radni Onkologicznej. W zleconej przez onkologa tomografii jamy brzusznej stwierdzono dodatkowo wznówę w obrębie łoży po zabiegu oraz przerzuty w węzłach chłonnych okołoaortalnych.

Podczas konsultacji stan chorego określono jako dość dobry: w skali Karnofsky'ego — 70%. Pacjent zgłaszał ogólne osłabienie, zmniejszoną tolerancję wysiłku oraz uporczywy kaszel. Wywiad rodzinny był onkologicznie nieistotny. W badaniu fizykalnym stwierdzono szmer pęcherzykowy zaostrzony, pojedyncze rżenia drobnobańkowe i świsty nad polami płucnymi. Poza tym nie stwierdzono ewidentnych patologii.

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki obrazowej oraz badań laboratoryjnych potwierdzono obecność 4 czynników kwalifikujących do leczenia preparatem Torisel, czyli stan sprawności według Karnofsky'ego — 70%, czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia < 1 rok, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy (Hb — 7,9 mmol/l), rozsiew wielonarządowy.

Na podstawie powyższych danych wystąpiono z wnioskiem o pozwolenie na zastosowanie terapii niestandardowej preparatem Torisel. Leczenie wdrożono natychmiast po uzyskaniu zgody z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (styczeń 2009 r.).

Po 12 podaniach preparatu Torisel w rytmie tygodniowym (co 7 dni), w dawce 25 mg, wykonano kontrolne badanie tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy w celu oceny skuteczności leczenia. Odpowiedź na terapię oceniono według systemu *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) jako stabilizację choroby (SD, *stable disease*) i zdecydowano o kontynuacji leczenia.

Do maja 2009 r. pacjent otrzymał 16 dożylnych podań preparatu Torisel w dawce 25 mg, w momencie tworzenia raportu nadal kontynuował leczenie. Przez cały czas trwania terapii nie zmieniano dawki leku ani częstości jego podawania. Tolerancja leczenia do momentu aktualnego jest dobra — nie odnotowano żadnych istotnych powikłań. W trakcie leczenia obserwowano poprawę stanu klinicznego pacjenta. Zgłaszane przed rozpoczęciem leczenia dolegliwości (kaszel, osłabienie i łatwa męczliwość) znacznie się zmniejszyły. W trakcie

Adres do korespondencji:

dr med. Piotr Tomczak
 Oddział Chemioterapii
 Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego
 im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
 Tel.: +48 601 569 568
 e-mail: piotr.tomczak@oncologia.am.poznan.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C55–C56
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

leczenia nie obserwowano zmian w wynikach laboratoryjnych — parametry morfologii oraz badań biochemicznych utrzymywały się w granicach wyjściowych.

Podczas 16 tygodni leczenia chory przytył 8 kg. W dniu ostatniego podania stan ogólnej sprawności według skali Karnofsky'ego określono na 90%.

Omówienie

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerki (85%) i stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych u ludzi [1]. Aż u 30% nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoznaje się go w stadium rozsiewu, a u 40% chorych leczonych z założeniem radykalnym dochodzi do wznów procesu [2, 3]. Z uwagi na oporność nowotworu na konwencjonalną chemioterapię i leki hormonalne pierwszą linię leczenia zaawansowanej choroby do niedawna stanowiła jedynie immunoterapia z zastosowaniem interleukiny 2 lub interferonu α . Leczenie to jednak nie przyniosło zasadniczej poprawy rokowania u chorych na zaawansowanego RCC, a odsetek odpowiedzi na terapię zwykle zawiera się w przedziale 5–20% [3]. Pomimo wielokrotnie dyskutowanej roli tych substancji w leczeniu raka nerki na podstawie właściwej selekcji pacjentów można wyłonić populację odnoszącą korzyść kliniczną w postaci wydłużenia czasu przeżycia chorych o wiele miesięcy [osoby dotąd nieleczone farmakologicznie, w dobrym stanie ogólnym, po usunięciu guza pierwotnego drogą nefrektomii, z rozsiewem ograniczonym do płuc i korzystnym rokowaniu w skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)] [4]. Dzięki postępowi w zrozumieniu molekularnej patogenezy RCC oraz identyfikacji szlaków przekazu sygnałów o istotnym znaczeniu w procesie angiogenezy i proliferacji komórek nowotworowych opracowano nowe leki o mechanizmach wykorzystujących cele molekularne [4, 5]. Wprowadzenie do leczenia klinicznego inhibitorów kinaz tyrozynowych, przeciwciał monoklonalnych oraz inhibitora mTOR (*mammalian target of rapamycin*): temsirolimusu — preparat Torisel, zmieniło algorytm postępowania terapeutycznego. Torisel został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których występują co najmniej 3 z 6 prognostycznych czynników ryzyka (grupa wysokiego ryzyka według kryteriów MSKCC) [6]. Skuteczność przeciwnowotworową temsirolimusu potwierdzono na podstawie badań klinicznych, z których randomizowane badanie III fazy porównujące skuteczność terapii preparatem Torisel z immunoterapią interferonem α i leczeniem skojarzonego obydwoma substancjami stało się

podstawą rejestracji leku. Do badania zakwalifikowano 626 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki z grupy o złym rokowaniu [niekorzystne czynniki rokownicze to: stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) > 1,5 normy, stężenie hemoglobiny < normy, skorygowane stężenie wapnia > 10 mg/dl, czas od rozpoznania do leczenia < roku, stopień sprawności według Karnofskiego 60–70%, rozsiew wielonarządowy]. Większość chorych (66%) przebyła nefrektomię i w badaniu histopatologicznym dominował rak jasnokomórkowy nerki (80%). Wnioski wypływające z tego badania to 3,5-miesięczna poprawa w zakresie średniego przeżycia (Torisel vs. interferon; 10,9 vs. 7,3 miesiąca, $p = 0,078$) oraz 1,8-miesięczna poprawa w zakresie czasu do progresji u chorych leczonych temsirolimusem w stosunku do interferonu, brak większego zysku ze skojarzenia obu leków oraz lepsza tolerancja leczenia temsirolimusem. Najczęściej obserwowane działania niepożądane 3 i 4 stopnia według *Common Toxicity Criteria* (CTC) w poszczególnych grupach to: osłabienie (interferon — 27%, Torisel — 12%, Torisel plus interferon — 30%), anemia (24%, 21%, 39% odpowiednio), duszność (8%, 9%, 11% odpowiednio). W grupie leczonej interferonem 40% chorych wymagało redukcji dawki, w grupie leczonej preparatem Torisel — 23%, a w grupie stosującej terapię skojarzoną — 52% [7, 8]. W przedstawionym przypadku klinicznym zastosowanie leczenia preparatem Torisel u chorego z rakiem jasnokomórkowym nerki, rozpoznany wyjściowo w IV stopniu zaawansowania, pozwoliło na uzyskanie 4-miesięcznej stabilizacji choroby oraz poprawę stanu ogólnego pacjenta. Tolerancja leczenia była bardzo dobra, nie powodowała więc obniżenia jakości życia, co jest niezmiernie ważnym aspektem leczenia o założeniu paliatywnym.

Piśmiennictwo

1. Olszewski W. Rak nerki — patomorfologia i uwarunkowania genetyczne. *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3 (supl. A): 5–9.
2. Lam J.S., Leppert J.T., Belledegrun A.S., Figlin R.A. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J. Urol.* 2005; 23: 202–212.
3. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115–124.
4. Zolnierek J. Leczenie sekwencyjne chorych na rozsiały raka nerki. *Współczesna Onkologia* 2009; 13: 113–119.
5. Krzakowski M. Rak nerkowokomórkowy — ewolucja systemowego leczenia. *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3 (supl. A): A11–A18.
6. Torisel — charakterystyka produktu. Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/torisel/emea-combined-h799pl.pdf>.
7. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. i wsp. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR+IFN in the treatment of first-line, poor risk patient with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *adv RCC* (Abstract LBA4). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl.): 18S.
8. Nurzyński P., Zolnierek J., Oborska S. Temsirolimus w terapii raka nerki. *Współczesna Onkologia* 2007; 11: 145–148.

Piotr Tomczak

Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Opis przypadku nr 18

Chorego w wieku 69 lat przyjęto na Oddział Urologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego z powodu stwierdzenia guza prawej nerki w wykonanych badaniach obrazowych. W maju 2008 r. przeprowadzono nefrektomię prawostronną, a w materiale operacyjnym rozpoznano utkanie raka jasnokomórkowego nerki. W raporcie patologicznym opisano guz o średnicy 7,5 cm, o stopniu złośliwości G2 według klasyfikacji Fuhrmana, rosnący w obrębie wnęki nerkowej, jednak nienaciekający jej ściany (pT2). W przebiegu pooperacyjnym nie stwierdzono istotnych powikłań. Pacjent w stanie ogólnym dobrym został wypisany ze szpitala z zaleceniem okresowej kontroli onkologicznej.

W kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej, wykonanym w lutym 2009 r., uwidoczniło się zmiany przerzutowe w płucach. W celu potwierdzenia rozsiewu choroby wykonano badanie tomograficzne klatki piersiowej i jamy brzusznej. Zobrazowano w nim guzki podopłucnowe obustronnie w dolnych płatach płuc, odcinkowe pogrubienie opłucnej na poziomie dolnego płata lewego płuca, pojedyncze węzły chłonne okołotchawicze wielkości do 11 × 7 mm, pogrubiające, niejednorodnie cieniujące prawe nadnercze, pojedynczą hipodensyjną zmianę o średnicy 7 mm w wątrobie, ulegającą wzmocnieniu kontrastowemu, mogącą odpowiadać meta.

Z powodu wyniku badania tomograficznego pacjent w marcu 2009 r. zgłosił się do Poradni Onkologicznej.

W trakcie konsultacji zgłaszał ogólne osłabienie, zmniejszoną tolerancję wysiłku, dolegliwości bólowe jamy brzusznej. W wywiadzie odnotowano nadciśnienie tętnicze, przerost gruczołu krokowego, stan po operacyjnym leczeniu przepukliny pachwinowej prawostronnej. W wywiadzie onkologicznym stwierdzono, że matka zmarła z powodu raka narządów płciowych. Stan ogólny chorego określono w skali Karnofsky'ego na 70%. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono żadnych istotnych odchyleń od normy.

Na podstawie wyników badań obrazowych oraz analiz laboratoryjnych u pacjenta stwierdzono obecność czterech czynników kwalifikujących go do leczenia preparatem Torisel. Progностyczne czynniki ryzyka kwalifikujące chorego do grupy o niekorzystnym rokowaniu według kryteriów *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) i jednocześnie do terapii temsirolimusem to stan sprawności według Karnofsky'ego — 70%, czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia < 1 rok, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy (Hb — 8,5 mmol/l), obecność rozsiewu wielonarządowego. Leczenie preparatem Torisel rozpoczęto natychmiast po uzyskaniu zgody Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) — kwiecień 2009 r. Do momentu powstania niniejszego raportu pacjent otrzymał 5 podań preparatu Torisel w dawce 25 mg w rytmie tygodniowym, kontynuuje leczenie do czasu planowanej po 10 podaniach oceny radiologicznej.

W trakcie terapii nie zmieniano dawki leku ani częstotści jego podawania. Nie odnotowano reakcji alergicznych ani zmian w parametrach morfologii krwi i badaniach biochemicznych.

Podczas leczenia obserwowano poprawę stanu klinicznego chorego w postaci ustąpienia dolegliwości bólowych w obrębie podbrzusza, aktualnie chory czuje się silniejszy, mniej się męczy. W trakcie 6 tygodni leczenia przytył 2 kg.

Chory kontynuuje leczenie, w trakcie którego nastąpiła poprawa stanu ogólnego. Przy ostatnim zarejestrowanym podaniu leku stan ogólnej sprawności według skali Karnofsky'ego oceniono na 90%.

Adres do korespondencji:

dr med. Piotr Tomczak
 Oddział Chemioterapii
 Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego
 im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
 Tel.: 601 569 568
 e-mail: piotr.tomczak@oncology.am.poznan.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C57–C58
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Omówienie

Leczenie raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell carcinoma*) w stadium rozsiewu od lat stanowi wyzwanie dla lekarzy. Rokowanie pacjentów z przerzutami odległymi jest złe, z odsetkiem przeżyć 5-letnich nieprzekraczającym 10% [1]. Rak nerkowokomórkowy jest nowotworem pierwotnie opornym na konwencjonalne formy leczenia, takie jak chemioterapia, leczenie hormonalne. Immunoterapia z zastosowaniem interleukiny 2 i interferonu α , będąca do niedawna jedynym standardem leczenia farmakologicznego choroby zaawansowanej, nie spełnia jednak kryteriów, jakie stawia się terapii paliatywnej. Niezadowalający odsetek odpowiedzi (10–20%), przy dużej toksyczności stosowanych terapii stał się przyczyną poszukiwania nowych leków oraz czynników, na podstawie których można określić rokowanie chorych i jednocześnie wyselekcjonować grupy odnoszące realny zysk ze stosowanych terapii.

W latach 90. na podstawie analiz prac badawczych powstało kilka systemów kryteriów określających rokowanie w zależności od zaawansowania choroby, zidentyfikowanie czynników prognostycznych okazało się również wartościowe w kontekście interpretacji wyników badań klinicznych z nowymi lekami celowanymi [2]. Na podstawie analizy w grupie 670 chorych z zaawansowanym RCC leczonych w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* w latach 1975–1996 Motzer i wsp. wyodrębnili 5 czynników prognostycznych determinujących rokowanie u chorych i kwalifikujących ich do 3 grup ryzyka, których średni czas przeżycia różni się o 6 miesięcy lub więcej. Czynniki istotne prognostycznie to: zły stan ogólny w skali Karnofsky'ego ($< 80\%$), wysokie skorygowane stężenie wapnia w surowicy, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) 1,5-krotnie przekraczająca normę, stężenie Hb poniżej dolnej granicy normy, niewykonanie nefrektomii (później zastąpione czasem od diagnozy do rozpoczęcia leczenia). Obecność przynajmniej 3 z wymienionych czynników ryzyka kwalifikuje pacjenta do grupy o niekorzystnym rokowaniu ze średnim czasem przeżycia wynoszącym 4 miesiące [1].

W tej grupie najgorzej rokujących chorych obiecująca okazała się terapia temsirolimusem — inhibitorem kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Temsirolimus jest rozpuszczalnym w wodzie estrem rapamycyny, naturalnego antybiotyku makrolidowego, produkowanego przez szczepy bakterii z gatunku *Streptomyces higroscopicus* [3]. Po związaniu się z wewnątrzkomórkowym białkiem temsirolimus wiąże i hamuje aktywność kinazy mTOR, co owocuje zahamowaniem wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1, wynikającym z przerwania procesu translacji białek regulujących cykl komórkowy. Poza regulacją cyklu komórko-

wego kinaza mTOR wpływa również na translację czynników transkrypcyjnych indukowanych hipoksją (HIF, *hypoxia-induced factor*): HIF-1 i HIF-2 α , regulujących adaptację nowotworu do mikrośrodowisk hipoksyjnych oraz produkcji naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) odpowiedzialnego za angiogenezę [4, 5]. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania temsirolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerki potwierdzono w badaniu III fazy obejmującym grupę 626 pacjentów ze złym rokowaniem [co najmniej 3 czynniki złego rokowania według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)] wcześniej nieleczonych. Chorych przydzielano do trzech grup — terapii interferonem (207), temsirolimusem (209) lub terapii skojarzonej dwoma lekami (210). Mężczyźni stanowili około 80% badanych, 66% chorych przeżyło nefrektomię. Wnioski wypływające z tego badania to 3,5-miesięczna poprawa w średnim przeżyciu (7,3 vs. 10,9) oraz 1,8-miesięczna poprawa w czasie do progresji u chorych leczonych preparatem Torisel w stosunku do terapii interferonem (1,9 vs. 3,7), przy lepszej tolerancji nowego leku oraz braku większego zysku ze skojarzenia obu substancji. Najczęściej spotykane działania niepożądane w 3 i 4 stopniu według *Common Toxicity Criteria* (CTC) w poszczególnych grupach to: osłabienie (interferon — 27%, Torisel — 12%, skojarzenie dwóch leków — 30%), anemia (24%, 21%, 39%, odpowiednio), duszność (8%, 9%, 11%, odpowiednio) [6]. Na podstawie wyników badania Torisel został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) jako lek pierwszego rzutu u chorych z zaawansowanym RCC o niekorzystnym rokowaniu. W przytoczonym opisie przypadku chory zakwalifikowany do leczenia preparatem Torisel otrzymał 5 podań leku z dobrą tolerancją i poprawą stanu ogólnego, nie oceniono jeszcze obiektywnej odpowiedzi na leczenie w badaniach obrazowych.

Piśmiennictwo

1. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530–2540.
2. Szczylik C., Nurzyński P., Żolnierek J. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku nerki. Część II. Ocena stopnia zaawansowania raka nerki. *Terapia Współczesna Onkologia* 2004; 8: 189–199.
3. Nurzyński P., Żolnierek J., Oborska S. Temsirolimus w terapii raka nerki. *Współczesna Onkologia* 2007; 11: 145–148.
4. Vignot S., Faivre S., Aguirre D., Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 525–537.
5. Torisel — charakterystyka produktu. Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/torisel/emea-combined-h799pl.pdf>.
6. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.

Piotr Tomczak

Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Opis przypadku nr 19

U 61-letniej pacjentki przeprowadzono w listopadzie 2008 r. zabieg nefrektomii prawostronnej. Decyzję o leczeniu operacyjnym podjęto na podstawie wyników badań obrazowych, w których uwidocznił guz o średnicy 10 cm wychodzący z prawej nerki. Wcześniej chora skarżyła się na częste oddawanie moczu połączone z dolegliwościami dysurycznymi. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: utkanie raka jasnokomórkowego nerki o stopniu złośliwości G3/G4 według Fuhrmana, liczne zatory nowotworowe w naczyniach, bez cech naciekania tkanki tłuszczowej okołonerkowej, duże naczynia wnęki oraz ściana moczowodu w linii cięcia wolne od zmian nowotworowych (stopień zaawansowania TNM — pT2, pNX, MX).

W przebiegu pooperacyjnym nie wystąpiły istotne powikłania. W okresie pooperacyjnym stan chorej był dobry.

W styczniu 2009 r. pacjentka zgłosiła się do Poradni Onkologicznej, gdzie zaproponowano jej udział w badaniu klinicznym oceniającym skuteczność stosowania sunitynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej nefrektomii. W ramach badania przesiewowego wykonano badanie tomograficzne klatki piersiowej i jamy brzusznej, które wykazało rozsiew choroby nowotworowej. W badaniach uwidocznił: płyn w prawej jamie opłucnej, w obu płucach obecność guzków śródmiąższowych do 12 mm średnicy, obustronne wzmoczenie rysunku zrębu płuc, powiększone węzły chłonne okołoaortalne, przytchawicze i wnęk. Obraz

zinterpretowano jako *lymphangiosis carcinomatosa* z obecnością drobnych zmian o charakterze przerzutowym. W badaniu jamy brzusznej uwidocznił litą zmianę o wymiarach 47 × 39 mm do różnicowania między powiększonym nadnerczem i pakietem węzłów chłonnych, powiększone węzły chłonne okołoaortalne do 32 mm oraz podejrzenie drobnoguzkowego rozsiewu do otrzewnej.

W trakcie konsultacji onkologicznej oceniono stan w skali Karnofsky'ego na 70%, w wywiadzie stwierdzono niedoczynność tarczycy w trakcie terapii preparatami tyroksyny, zaburzenia rytmu serca, a w badaniu podmiotowym: skargi na duszność, kaszel, bezsenność. W badaniu przedmiotowym wykazano powiększony węzeł chłonny w prawej okolicy nadobojczykowej o średnicy 2 cm, poza tym bez odchyłań od normy. Na podstawie analizy powyższych danych oraz wyników badań laboratoryjnych potwierdzono obecność 4 niekorzystnych czynników rokowniczych kwalifikujących pacjentkę do grupy chorych o złym rokowaniu według kryteriów *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)* i jednocześnie kwalifikujących do terapii preparatem Torisel (temsirrolimus). Zidentyfikowane czynniki to: stan sprawności według Karnofsky'ego — 70%, czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia < 1 rok, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy (7,6 mmol/l), obecność wielonarządowego rozsiewu.

Leczenie preparatem Torisel rozpoczęto po uzyskaniu zgody z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na refundację terapii niestandardowej w kwietniu 2009 r., do momentu aktualnego (maj 2009 r.) chora otrzymała 5 podań dożylnych preparatu Torisel w dawce 25 mg, w rytmie tygodniowym i kontynuuje leczenie do oceny obrazowej (planowanej po 10 podaniach).

W trakcie terapii nie zmieniano dawki ani częstości podawania leku. Tolerancja leczenia jest bardzo dobra, odnotowano poprawę stanu klinicznego pacjentki, dolegliwości ze strony układu oddechowego (kaszel, duszność) ustąpiły, chora czuje się silniejsza, mniej się męczy, nastąpiła poprawa apetytu. W trakcie 6 tygodni leczenia pacjentka przytyła 3 kg.

Adres do korespondencji:

dr med. Piotr Tomczak
 Oddział Chemioterapii
 Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego
 im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
 Tel.: 601 569 568
 e-mail: piotr.tomczak@oncology.am.poznan.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2009, tom 5, supl. C, C59-C60
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Obserwowano reakcję alergiczną w postaci drobnooplamiastej wysypki na skórze tułowia, niewymagającej leczenia, nie odnotowano zmian w wynikach laboratoryjnych — parametry morfologii oraz badań biochemicznych utrzymywały się w granicach wyjściowych.

Stan ogólny sprawności według skali Karnofsky'ego obecnie oceniano na 90%.

Omówienie

Odsetek chorych z rozpoznaniem raka jasnokomórkowego nerki, u których zmiany metastatyczne obecne są już w momencie postawienia diagnozy, wynosi około 30%, a u blisko połowy chorych leczonych z założeniem radykalnym obserwuje się wznowy procesu [1]. Aktualnie w terapii przerzutowego raka nerki istnieje — obok modyfikatorów odpowiedzi immunologicznej, takich jak interferon α i interleukina 2 — kilka substancji o mechanizmie działania ukierunkowanym molekularnie — należą do nich leki z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), przeciwciała monoklonalne oraz inhibitor kinazy mTOR. Decyzje terapeutyczne o wyborze stosowanej terapii opierają się między innymi na określeniu przynależności chorego do jednej z trzech grup rokowniczych według MSKCC oraz przewidywanej tolerancji zastosowanego leczenia. Temsirolimus, inhibitor kinazy serynowo-treoninowej mTOR (*mammalian target of rapamycin*), okazał się lekiem skutecznym w leczeniu pierwszego rzutu chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka nerki, należących do grupy wysokiego ryzyka według MSKCC (obecność min. 3 czynników

ryzyka) [2]. Preparat ten porównano w randomizowanym badaniu III fazy z interferonem α , uzyskując 3,5-miesięczne wydłużenie średniego przeżycia (10,9 vs. 7,3 miesiąca) oraz 1,8-miesięczną poprawę czasu do progresji. Nie odnotowano większego zysku ze skojarzenia obu leków, przy większej toksyczności terapii [2, 3]. Torisel okazał się lekiem dość dobrze tolerowanym, odsetek pacjentów, u których stwierdzono działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu według *Common Toxicity Criteria* (CTC) wyniósł 67% w porównaniu z 78% dla interferonu i 87% dla terapii skojarzonej [2]. Osłabienie w stopniu 3 i 4 zarejestrowano u 11% chorych leczonych preparatem Torisel, u 26% leczonych interferonem i u 28% leczonych 2 lekami. W porównaniu z interferonem w grupie chorych leczonych preparatem Torisel częściej raportowano wysypkę skórą o małym lub średnim nasileniu, obrzęki obwodowe, zapalenie śluzówek jamy ustnej, hipercholesterolemię i hiperglikemię.

W opisanym przypadku klinicznym pacjentka kontynuuje leczenie preparatem Torisel z dobrą tolerancją, poprawą stanu ogólnego i częściowym ustąpieniem dolegliwości, po 10 podaniach zaplanowano badanie tomograficzne oceniające w sposób obiektywny odpowiedź na leczenie.

Piśmiennictwo

1. Flanigan R.C., Campbell S.C., Clark J.I. i wsp. Metastatic renal cell carcinoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2003; 4: 385–390.
2. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.
3. Nurzyński P., Żolnierek J., Oborska S. Temsirolimus w terapii raka nerki. *Współczesna Onkologia* 2007; 11: 145–148.

Tomasz Zemełka

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii w Krakowie

Opis przypadku nr 20

Mężczyzna w wieku 48 lat zgłosił się do Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie w listopadzie 2005 r. z powodu stanów gorączkowych, kaszlu i krwioplucia. W wykonanych badaniach obrazowych tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono guz górnego bieguna lewej nerki, drobnoguzkowy rozsiew do płuc i liczne ogniska przerzutowe w kośćcu. Ustalono wstępne rozpoznanie raka nerki w stopniu zaawansowania według TNM T2NxM1.

W momencie postawienia diagnozy stan ogólny chorego był dobry (według skali Karnofsky'ego — 90%), bez istotnych odchyleń od normy w badaniu przedmiotowym i badaniach laboratoryjnych. W badaniu podmiotowym nie stwierdzono istotnych schorzeń przebytych i współistniejących. W rodzinie stwierdzono raka krtani u matki chorego i raka prostaty u ojca.

W dniu 06.12.2005 r. wykonano zabieg operacyjny usunięcia lewej nerki z nadnerczem wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi. Wynik badania histologicznego: *carcinoma clarocellularae renis*, stopień zróżnicowania histologicznego G3 według Fuhrmana.

Po zabiegu chorego objęto obserwacją do stycznia 2007 r., w trakcie której ze względu na progresję zmian kostnych przeprowadzono paliatywne napromienianie okolicy lewego stawu biodrowego i kości łonowej dawką 8 Gy w warunkach X 6MV w 1 frakcji (sierpień 2006 r.).

Od 08.01.2007 do 05.11.2008 chory pozostawał w leczeniu w ramach badania klinicznego przy użyciu

preparatu o potencjalnym działaniu antyangiogenym (bloker receptora kinazy tyrozynowej VEGFR 1, -2, -3, PDGFR- α i - β , c-kit) z przejściową stabilizacją.

Ze względu na negatywną opinię Agencji Oceny Technologii Medycznych nie uzyskano zgody Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na zastosowanie u chorego sorafenibu lub sunitynibu. Do leczenia interferonem α 2a nie zakwalifikowano go ze względu na pogorszenie stanu ogólnego i progresję zmian kostnych uniemożliwiające dojazd do ośrodka leczącego 3 razy w tygodniu.

W dniu 12.01.2009 r. wystąpiono z wnioskiem o pozwolenie na zastosowanie chemioterapii niestandardowej preparatem Torisel. W momencie kwalifikacji do tego leczenia stan ogólny chorego określono jako średni (według skali Karnofsky'ego — 60%). W badaniu przedmiotowym poza bolesnością uciskową żeber, kręgosłupa i miednicy nie stwierdzono patologii. W badaniu podmiotowym odnotowano osłabienie G1 według *Common Toxicity Criteria* (CTC), dolegliwości bólowe kości G3 według CTC. W badaniach laboratoryjnych stężenie hemoglobiny wynosiło 11 g/dl, wapnia — 3,31 mmol/l (norma 2,2–2,6 mmol/l), a stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) — 331,2 U/L (norma 100–225 U/L). W badaniach tomograficznych klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz rentgenogramie (RTG) klatki piersiowej uwidoczono obustronny rozsiew do płuc, płuca w prawej jamie opłucnowej, rozsiew do żeber, kręgosłupa i miednicy. W dniu 05.02.2009 r. rozpoczęto stosowanie preparatu Torisel w dawce 25 mg w rytmie tygodniowym. Leczenie kontynuowano zgodnie z planem do 23.04.2009 r. W trakcie leczenia nie obserwowano istotnych objawów niepożądanych poza przejściowym osłabieniem G2 według CTC. Obserwowano przejściowe zmniejszenie dolegliwości bólowych kości pozwalające na redukcję dawek przyjmowanych analgetyków.

W kontrolnym badaniu tomograficznym, wykonanym 02.04.2009 r. po 8 tygodniach terapii preparatem Torisel, opisano stabilizację zmian według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST).

Adres do korespondencji:

dr med. Tomasz Zemełka
Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych
Centrum Onkologii w Krakowie
ul. Garnacraska 11, 31–115 Kraków
tel.: +48 601 433 103

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2009, tom 5, supl. C, C61–C62
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Aktualnie wystąpiono z wnioskiem o pozwolenie na kontynuację leczenia. Chory oczekuje na zgodę Narodowego Funduszu Zdrowia.

Omówienie

U około 30% chorych z rozpoznaniem raka jasno-komórkowego nerki (RCC, *renal cell carcinoma*) stwierdza się przerzuty odległe w momencie diagnozy. Pięcioletnie przeżycie w tej grupie chorych osiąga zaledwie 10% [1]. Najczęstsze lokalizacje zmian metastatycznych to: płuca — 50–60%, kości — 30–40%, wątroba — 30–40% i mózg — 5% [2]. Częstość, lokalizacja i wpływ na przebieg choroby kostnych zmian przerzutowych w zaawansowanym RCC była przedmiotem 5-letniej analizy, którą objęto 103 pacjentów [3]. Zmiany w kości wystąpiły u 30% chorych, miały głównie charakter lityczny, najczęściej zlokalizowane były w miednicy (48%), i żebrach (48%) i kręgosłupie (42%), rzadziej w czaszce i kościach długich. U około 40% wystąpiły złamania patologiczne, należy pamiętać również o innych poważnych powikłaniach, takich jak hiperkalcemia czy ucisk rdzenia kręgowego [3]. Standardem postępowania w wymienionych przypadkach jest radioterapia, a w wyselekcjonowanych grupach chorych chirurgiczna resekcja zmian przerzutowych umożliwia przywrócenie mechanicznej stabilności szkieletu, złagodzenie dolegliwości bólowych i prowadzi do względnego przedłużenia czasu przeżycia [4]. W badaniu nad zastosowaniem zoledronianu u chorych z przerzutami do kości w przebiegu RCC wykazano 61-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z rozsiewem kostnym (złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, konieczność leczenia napromienianiem lub operacyjnego), istotne wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia oraz czasu do progresji zmian w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo [5]. W opisanym przypadku brakuje danych na temat stosowania bisfosfonianów u chorego.

Spośród leków nowej generacji stosowanych aktualnie w leczeniu zaawansowanego RCC w grupie chorych o złym rokowaniu (z min. 3 czynnikami ryzyka według MSKCC) obiecującą substancją okazał się temsirolimus — inhibitor mTOR (*mammalian target of*

rapamycin). W badaniu II fazy z zastosowaniem 3 dawek preparatu (25, 75, 250 mg) udowodniono kliniczną korzyść z zastosowania leku u 51% chorych z czasem do progresji wynoszącym 6 miesięcy i około 15-miesięcznym czasem przeżycia. Na podstawie analizy retrospektywnej stwierdzono, że u chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi temsirolimus wydłuża przeżycie w stosunku do grupy historycznej leczonej interferonem, dawką optymalną okazała się najmniejsza zastosowana [6]. Te dane były podstawą badania III fazy porównującego leczenie preparatem Torisel (temsirolimus), interferonem α lub dwoma lekami chorych z grupy wysokiego ryzyka według MSKCC. Stwierdzono wydłużenie czasu średniego przeżycia o 3,5 miesiąca (10,9 vs. 7,3 miesiąca), 1,8-miesięczną poprawę czasu do progresji u chorych leczonych temsirolimusem oraz brak większego zysku ze skojarzenia obu leków przy jego znacznej toksyczności. W opisanym przypadku klinicznym leczenie preparatem Torisel było dobrze tolerowane, w trakcie terapii obserwowano 8-tygodniową stabilizację zmian przerzutowych, przy poprawie stanu ogólnego chorego. Chory aktualnie oczekuje na zgodę Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na refundację kontynuacji terapii.

Piśmiennictwo

1. Motzer R.J., Baner N.H., Nanus D.M. Renal cell carcinoma. *NEJM* 1996; 335: 865–875.
2. Ritchie A.W., Chisholm G.D. The natural history of renal carcinoma. *Semin. Oncol.* 1983; 10: 390–400.
3. Zekri J., Ahmed N., Coleman R.E., Hancock B.W. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2001; 19: 379–382.
4. Kollender Y., Bickels J., Price W.M. i wsp. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J. Urol.* 2000; 164: 1505–1508.
5. Lipton A., Zheng M., Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 1987–1988.
6. Atkins 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.* 2004; 22: 909–918.
7. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. i wsp. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN), or the combination of TEMSR+IFN in the treatment of first-line, poor risk patient with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *adv RCC* (Abstract LBA4). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl.): 18S.