

## Piotr Potemski<sup>1</sup>, Cezary Szczylik<sup>2</sup>, Piotr Tomczak<sup>3</sup>, Piotr Wysocki<sup>4</sup>, Jakub Żołnierek<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny; Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

<sup>3</sup>Oddział Chemioterapii, Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>4</sup>Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>5</sup>Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Kabozantynib w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego

Cabozantinib for the treatment of renal cell carcinoma patients

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Potemski P, Szczylik C, Tomczak P, Wysocki P, Żołnierek J. Cabozantinib for the treatment of renal cell carcinoma patients. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 147–155. DOI: 10.5603/OCP.2017.0019.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jakub Żołnierek  
 ul. W.K. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
 Tel.: 22 546 23 31  
 Faks: 22 546 30 53  
 e-mail: qbazolnier@wp.pl

### STRESZCZENIE

Przeciwdziałanie angiogenezie jest kluczowym mechanizmem wykorzystywanym w pierwszej linii leczenia systemowego raka nerkowokomórkowego. Ostatecznie niemal u wszystkich chorych poddanych takiemu leczeniu dochodzi do rozwoju oporności, a pojawiająca się progresja wymaga zastosowania kolejnych leków. Kabozantynib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych związanych z receptorami dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu oraz dodatkowo hamującym kinazy MET i AXL, których aktywność odpowiedzialna jest za wzrost guza, proliferację komórek nowotworowych, inwazję oraz oporność na prowadzone leczenie. W badaniu klinicznym III fazy METEOR kabozantynib w porównaniu z everolimusem istotnie poprawił czas całkowitego przeżycia, czas przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi w populacji chorych na zaawansowanego raka nerki. Dane te były podstawą do rejestracji leku ze wskazaniem do stosowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym po niepowodzeniu uprzednio przeprowadzonego leczenia ukierunkowanego molekularnie o aktywności anti-VEGF i zmiany zaleceń terapeutycznych, czyniąc z kabozantynibu jedną z opcji leczenia systemowego drugiej linii. Artykuł jest dyskusją dotyczącą biologicznego mechanizmu działania kabozantynibu leżącego u podstaw udokumentowanej klinicznie aktywności leku i jego miejsca w szybko zmieniającym się algorytmie leczenia raka nerkowokomórkowego. W pracy omówiono również wyniki toczących się badań naukowych oraz przyszłe kierunki rozwoju leczenia systemowego raka nerki.

**Słowa kluczowe:** antiangiogeneza, kabozantynib, zalecenia terapeutyczne, rak nerkowokomórkowy, oporność guza

### ABSTRACT

Anti-angiogenesis is a key target of the first-line systemic therapy of renal cell carcinoma. Resistance to this therapy ultimately occurs almost in every patient that requires subsequent treatment to manage disease progression. Cabozantinib is a tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor receptor and additionally blocking MET and AXL kinases, which are associated with tumor growth, proliferation, invasion and resistance. Cabozantinib has been shown to improve overall survival, progression-free survival and objective response in comparison to everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma in the phase 3 METEOR study. It resulted in an approval for use for the treatment of advanced renal cell carcinoma following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy and contributed to change of treatment guidelines, placing cabozantinib among second-line therapy options. Here, we discuss the biological and clinical rationale behind cabozantinib use in renal cell carcinoma therapy and its position in the rapidly developing renal cell carcinoma treatment landscape. We outline current research and future directions for renal cell carcinoma therapy.

**Key words:** anti-angiogenesis, cabozantinib, practice guidelines, renal cell carcinoma, tumor resistance

## Wstęp

Leczenie jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC, *clear cell renal-cell carcinoma*) stanowi jedno z większych wyzwań terapeutycznych w onkologii, a nowotwór o tym punkcie wyjścia wciąż, w większości przypadków, pozostaje chorobą nieuleczalną. Ten najczęściej występujący typ histologiczny raka nerki jest każdego roku przyczyną ponad 2700 przypadków przedwczesnych zgonów w Polsce oraz ponad 35 000 w Unii Europejskiej [1]. Do stosowanych w przeszłości metod leczenia systemowego tej choroby należała immunoterapia. Poznanie mechanizmu angiogenezy i zrozumienie jego znaczenia dla rozwoju RCC doprowadziło do opracowania leków stanowiących dziś pierwszą linię leczenia systemowego, których mechanizm działania polega na hamowaniu wewnątrzkomórkowych szlaków przesyłu sygnału molekularnego zależnych od naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) lub kompleksu mTOR (*mammalian target of rapamycin*). U chorych poddanych leczeniu często dochodzi do rozwoju oporności na stosowane leki, czego przejawem jest postęp choroby nowotworowej. Dla inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs, *tyrosine kinase inhibitors*) o aktywności anti-VEGFR stosowanych w pierwszej linii leczenia systemowego [2–4] oraz dla inhibitora mTOR [5] mediana czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression-free survival*) nie przekracza roku. Obecnym standardem postępowania w przypadku pojawienia się oporności na leczenie jest sekwencyjne stosowanie leków o odmiennym mechanizmie działania jako kolejnych linii terapii systemowej [6–8]. Odkrycie mechanizmów leżących u podłoża oporności na leczenie doprowadziło do stworzenia nowych leków, które przeddefiniują algorytm leczenia systemowego RCC. Ostatnimi laty zarejestrowano leki skierowane przeciwko odmiennym celom molekularnym.

W badaniu klinicznym METEOR kabozantynib, doustny TKI hamujący liczne szlaki przesyłu sygnału molekularnego w komórce nowotworowej odpowiedzialne za angiogenezę, inwazję, tworzenie przerzutów oraz oporność na leczenie, wykazał — w porównaniu z ewerolimusem — korzyść w zakresie czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), PFS oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*) w populacji chorych z zaawansowanym RCC [9, 10]. Wyniki tego badania znacząco przyczyniły się do istotnych zmian w zaleceniach terapeutycznych dotyczących drugiej linii leczenia RCC [6–8], przesuując ewerolimus do dalszych linii terapii systemowej w tym rozpoznaniu [11]. W niedawno ogłoszonych wynikach badania CABOSUN przeprowadzonego w grupie uprzednio nieleczonych systemowo chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem RCC kabozantynib w porównaniu z, uznawanym za standard postępowania, sunitynibem istotnie wydłużył medianę PFS [12].

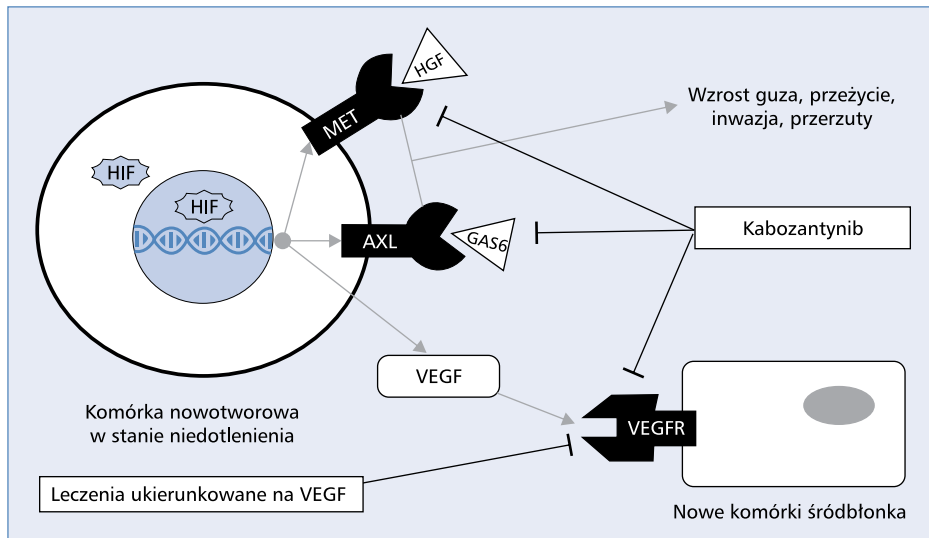
W niniejszym opracowaniu poglądowym podsumowano wiedzę dotyczącą biologii raka nerki, mającą wpływ na rozwój nowych strategii leczenia oraz dane związane z kabozantynibem i jego zastosowaniem w leczeniu chorych na raka nerki, których skutkiem było wprowadzenie zmian w obowiązujących do niedawna rekomendacjach.

## Rak nerkowokomórkowy: patofizjologia, mechanizmy oporności na leczenie oraz ich terapeutyczne implikacje

Dzięki współczesnemu postępowi biologii molekularnej rozumiemy, przynajmniej w części, mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie komórek nowotworowych raka nerki, ich proliferację oraz ekspansję. W większości przypadków RCC obserwuje się zaburzenia czynnościowe zależne od białka von Hippel-Lindau (VHL) [13]. VHL jest supresorem pełniącym funkcję komponentu rozpoznającego substrat ligazy E3 wchodzącej w skład kompleksu ubikwityny, który w warunkach normoksji wiąże hydroksylovaną, wrażliwą na tlen podjednostkę alfa czynnika transkrypcyjnego indukowanego hipoksją (HIF, *hypoxia-inducible factor*) [17] w celu jej ubikwitynizacji i degradacji [14–16]. Mutacje w obrębie genu *VHL* oraz utrata kodowanego przezeń sprawnego czynnościowo białka prowadzą do przesunięcia oraz akumulacji HIF w jądrze komórkowym, gdzie działa on jako czynnik transkrypcyjny [17]. Z kolei od aktywności transkrypcyjnej HIF zależy ekspresja wielu genów kodujących białka o działaniu promującym wzrost guza, co w efekcie prowadzi do nadprodukcji czynników wzrostu, takich jak VEGF oraz płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) [17].

W raku nerki stwierdzono korelację pomiędzy zwiększoną ekspresją genu *VEGF* [18] oraz zwiększonym stężeniem białka VEGF [19] a gęstością naczyń włosowatych [18] jako miary intensywności procesu angiogenezy. Ustalono, że VEGF może być istotnym celem terapeutycznym w RCC, następnie na przestrzeni ostatniej dekady stworzono leki wybiórczo ukierunkowane przeciw białku VEGF (bewacyzumab) lub kinazom związanym z receptorami VEGF (sunitynib, pazopanib oraz sorafenib) [2, 3, 20–22], które stały się lekami z wyboru w tym wskazaniu. Pozostałymi są inhibitory mTOR (temsyrolimus i ewerolimus) [5, 23] oraz inhibitor punktu kontrolnego białka programowanej śmierci komórek układu immunologicznego (PD-1, *programmed death 1*) — niwolumab [24].

Niemniej w większości chorych dochodzi do powstania oporności na prowadzone leczenie i wymagają oni kolejnych linii terapii systemowej. Długotrwała ekspozycja komórek nowotworowych na substancje o aktywności antyangiogennej prowadzi do uruchomienia w nich alternatywnych szlaków metabolicznych, czego efektem jest przeżycie komórek guza oraz zwiększenie ich inwazyjności. Aktywacja kinaz receptorowych MET i AXL



**Rycina 1.** Mechanizm działania kabozantynibu. Niedobór sprawnego czynnościowo białka VHL sprzyja kumulacji HIF, w rezultacie zwiększonej ekspresji genów kodujących białka sygnałowe stanu hipoksji, w tym *VEGF*, *MET* i *AXL*. Aktywacja molekularnych szlaków przesyłu sygnału zależnych od *MET* i *AXL* stymuluje wzrost guza, przeżycie komórek nowotworowych, ich inwazyjność oraz potencjał tworzenia przerzutów odległych także na skutek hamowania aktywności receptora dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*VEGFR*). Kabozantynib, oprócz hamowania kinaz związanych z *VEGFR*, blokuje także kinazy *MET* i *AXL* odpowiedzialne za kompensacyjne przesyłanie sygnałów molekularnych, stanowiących drogę ucieczki komórek nowotworowych spod kontroli szlaków zależnych od *VEGF* i promuje ich przeżycie [24, 30]. *AXL* — białko receptorowe *AXL* o aktywności kinazy tyrozynowej; *GAS6* (*protein growth arrest-specific 6*) — ligand receptora *AXL*, białko specyficzne dla stanu zahamowania wzrostu komórki; *HGF* (*hepatocyte growth factor*) — czynnik wzrostu hepatocytów; *MET* — białko receptorowe *MET* o aktywności kinazy tyrozynowej, receptor czynnika wzrostu hepatocytów; *VEGF* (*vasoendothelial growth factor*) — naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu

o działaniu zwiększającym potencjał przerzutowania nowotworu wydaje się jedną z dróg jego ucieczki spod kontroli stosowanych leków oraz rozwoju oporności [25]. Ekspresja *AXL* aktywowana jest bezpośrednio przez *HIF* [16] i klinicznie manifestuje się agresywnym przebiegiem choroby nowotworowej, złym rokowaniem i zwiększonym ryzykiem zgonu [16, 26]. Bezpośrednią aktywację *MET* przez mutację tego genu stwierdzono w przypadkach dziedzicznego i sporadycznego raka brodawkowego nerki [27], natomiast w badaniach *in vitro* zauważono, że jego nadekspresja wiąże się z utratą funkcji białka *VHL* oraz hipoksją w ccRCC [28]. Zaburzenia czynności *MET* wiążą się z rozwojem guza, inwazją oraz angiogenezą [28]. Jednoczesne hamowanie szlaków przesyłu sygnału zależnych od *MET* i *VEGF* nie tylko spowalnia wzrost guza, ale także zmniejsza jego inwazyjność oraz potencjał tworzenia przerzutów [29].

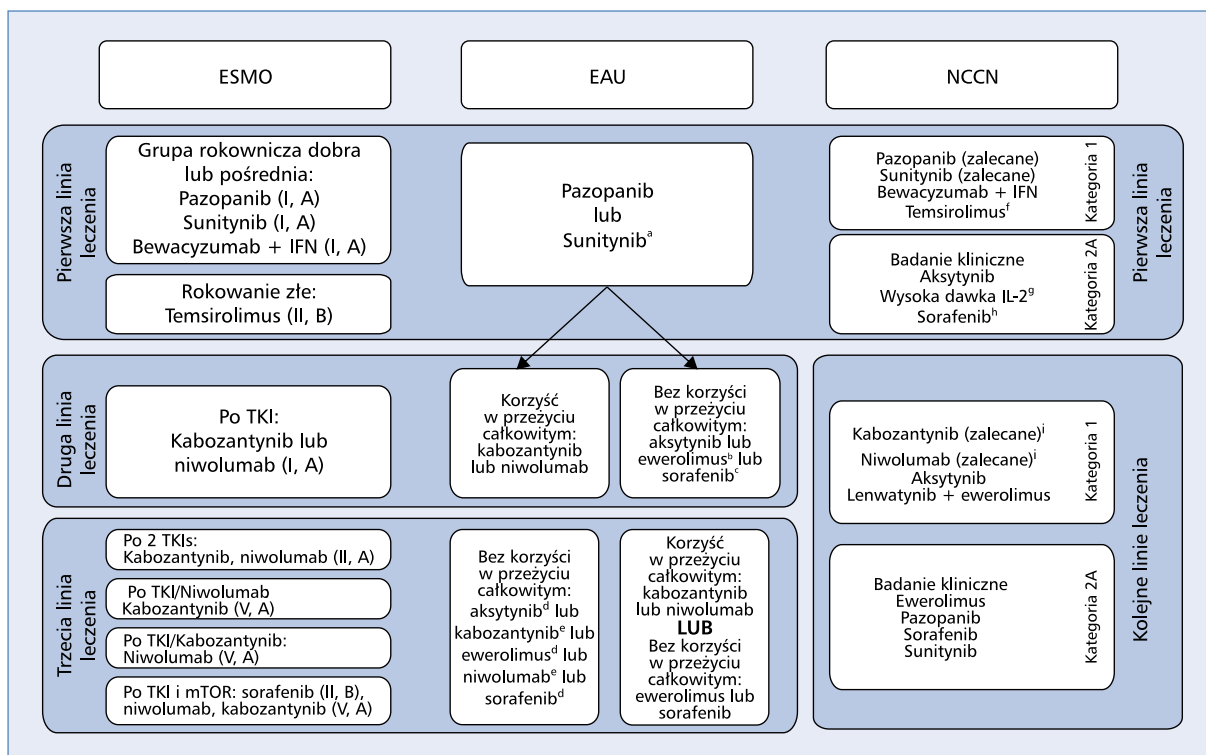
Badania *in vitro* nad opornością guza na leczenie indukowane ekspozycją na sunitynib [25, 30–32] wskazują, że w leczeniu RCC zasadne jest stosowanie leków hamujących *VEGFR*, *MET* i *AXL*.

Kabozantynib ma specyficzny mechanizm działania polegający na hamowaniu wielu kinaz tyrozynowych. Poprzez blokadę *VEGFR* 1–3 a, w odróżnieniu od innych leków z tej klasy, dodatkowo hamując *MET* i *AXL*, kabozantynib celuje w kinazy kluczowe dla wzrostu guza,

tworzenie przerzutów i angiogenezę [33] (ryc. 1). Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem leku u chorych na RCC [9, 10, 12] sugerują, że obserwacje z etapu badań *in vitro* dotyczące wpływu na *MET* i *AXL* mają praktyczne przełożenie i są krokiem w kierunku przełamania oporności na leki hamujące aktywność *VEGFR*.

### Algorytm leczenia systemowego raka nerkowokomórkowego

Algorytm leczenia systemowego raka nerki jest dynamiczny i na przestrzeni ostatnich lat uległ znaczącym modyfikacjom. Bieżące wytyczne zalecają stosowanie wielu leków w leczeniu nieresekcyjnych guzów raka nerki. Wybór zawsze dokonywany jest w kontekście klinicznym uwzględniającym przebieg choroby, doświadczenie lekarza prowadzącego, dostępność leków, preferencje chorego [34], a w Polsce — zdeterminowany specyficzną procedurą refundacyjną, zwaną programem terapeutycznym lub lekowym. W ramach takiego programu płatnik systemu ubezpieczenia zdrowotnego zezwala na leczenie w wybranych jednostkach chorobowych tylko dobrze zdefiniowanych populacji chorych na podstawie specyficznych kryteriów włączenia/wyłączenia i określonych schematów dawkowania, sposobu administrowania leku oraz po



**Rycina 2.** Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia systemowego raka nerkowokomórkowego. mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — cel dla rapamycyny u ssaków; TKI (*tyrosine kinase inhibitor*) — inhibitor kinazy tyrozynowej; IFN — interferon ESMO — wytyczne dotyczące leczenia systemowego rozlanego raka jasnokomórkowego nerki opracowane na podstawie zaleceń *European Society of Medical Oncology* [6]; przedstawiono jedynie standardowe opcje z wyboru, z najwyższym stopniem dowodowości i referencyjności. Stopnie dowodowości (I–IV) i poziomy referencyjności przedstawiono w nawiasach. Nie uwzględniono zaleceń dotyczących leczenia systemowego po niepowodzeniu immunoterapii z użyciem cytokin

EAU — wytyczne dotyczące leczenia systemowego rozlanego raka jasnokomórkowego nerki opornego na leczenie ukierunkowane molekularnie o aktywności hamującej receptor naczyniowo-śródbłonkowy czynnika wzrostu opracowane na podstawie zaleceń *European Association of Urology* [7]. W przypadku chorych ze stwierdzoną opornością procesu nowotworowego na leczenie inhibitorami VEGFR postępowaniem powinno być zastosowanie dostępnych opcji terapeutycznych, które nie zostały wykorzystane wcześniej. Zalecane zmiany preparatów oznaczono strzałkami pomiędzy opcjami zapewniającymi lub nie korzyść w postaci poprawy przeżycia

<sup>a</sup> — sunitynib i pazopanib są zalecane chorym we wszystkich grupach prognostycznych wg MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Bewacyzumab/interferon (u chorych w grupie korzystnego i pośredniego rokowania) i temsirolimus (w grupie niekorzystnego rokowania) były rzadko stosowane jako pierwsza linia leczenia systemowego w ramach rejestracyjnych badań u chorych z opornością na leki o aktywności anty-VEGF, zatem nie zaleca się ich stosowania w tym wskazaniu;

<sup>b</sup> — niwolumab i kabozantynib nie były stosowane po leczeniu ewerolimusem, tak więc nie mają przewagi nad innymi lekami w tym wskazaniu;

<sup>c</sup> — sorafenib wykazał krótszy czas wolny od progresji choroby nowotworowej w porównaniu z aktytynibem;

<sup>d</sup> — wykazano korzyść w przeżyciu chorych dzięki stosowaniu tych leków w przypadku stwierdzenia oporności na leczenie o aktywności anty-VEGF, ale nie w tej specyficznej sytuacji klinicznej;

<sup>e</sup> — te leki stosowano po stwierdzeniu progresji choroby nowotworowej w ramach badań rejestracyjnych kabozantynibu i niwolumabu

NCCN — zalecenia opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology; Kidney Cancer version 1.2017* [8]. Zalecenia terapeutyczne dotyczące leczenia systemowego chorych z nieresekcyjnym nawrotem raka nerki o przeważającym utkaniu jasnokomórkowym. NCCN jest przekonane, że optymalnym postępowaniem w przypadku każdego chorego z rozpoznaniem nowotworu złośliwego jest leczenie w ramach badań klinicznych. Wszystkie rekomendacje zawierają zalecenie stosowania optymalnego leczenia objawowego (BSC, *best supportive care*). Zawarto wszystkie zalecenia kategorii 1 (wysoki poziom dowodowości, jednomyślność NCCN w kwestii zasadności interwencji) i 2a (niższy stopień dowodowości, jednomyślność NCCN w kwestii zasadności interwencji) i przedstawiono w porządku alfabetycznym pod względem kategorii oraz preferencji

<sup>f</sup> — dotyczy chorych należących do kategorii niekorzystnego rokowania;

<sup>g</sup> — dotyczy chorych w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej i z prawidłową czynnością narządową;

<sup>h</sup> — u wybranych chorych;

<sup>i</sup> — u kwalifikujących się chorych wybór powinien paść na ten lek przed ewerolimusem

wykonaniu w momencie kwalifikacji wymaganych testów diagnostycznych. Na rycinie 2 podsumowano ostatnio zmodyfikowane zalecenia terapeutyczne opracowane przez *European Society of Medical Oncology* (ESMO) [6],

*European Association of Urology* (EAU) [7] oraz *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [8].

Opracowane zalecenia dotyczą głównie jasnokomórkowego raka nerki, ponieważ do badań rejestracyjnych

włączano przede wszystkim chorych z tą, najczęściej występująca, postacią histologiczną RCC. Zalecenia różnią się pod względem sposobu ich prezentacji, np. w odniesieniu do różnicowania kategorii rokowniczych chorych, wpływu na korzyść w przeżyciu, kategoryzacji poziomu dowodowości czy opinii ekspertów oraz liczby rekomendowanych linii leczenia systemowego.

W leczeniu systemowym RCC dominują leki o aktywności inhibicyjnej względem VEGFR-TKI/VEGF lub kompleksu mTOR (ryc. 2). Na podstawie wyników rejestracyjnych badań klinicznych III fazy doustne TKI o aktywności anty-VEGFR, takie jak sunitynib i pazopanib, uznaje się za standard leczenia pierwszej linii w tej chorobie [2–4] (ryc. 2). Temsirolimus, inhibitor kompleksu mTOR, zarezerwowany jest do leczenia chorych z grupy niekorzystnego rokowania [5] (ryc. 2).

Wybór leków o odmiennym mechanizmie działania zapewnia liczne opcje terapeutyczne dla drugiej i kolejnych linii leczenia systemowego RCC (ryc. 2). Ostatnio wykazano, że inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 niwolumab oraz multikinazowy inhibitor kabozantynib w porównaniu z ewerolimusem istotnie poprawiają czas OS chorych, u których leki te stosowano po jednej lub dwóch liniach leczenia ukierunkowanego molekularnie o aktywności anty-VEGF [9, 10, 35]. Jedynie w badaniu klinicznym z zastosowaniem kabozantynibu udokumentowano zmienną korzyść w odniesieniu do PFS [9, 10]. Wyniki wspomnianych badań istotnie zmieniły obowiązujący algorytm leczenia oraz zwiększyły liczbę dostępnych opcji terapeutycznych w zaawansowanym RCC.

W konsekwencji ESMO wydało niedawno zmienione zalecenia terapeutyczne dotyczące drugiej linii leczenia systemowego RCC po uprzednim leczeniu z wykorzystaniem TKI [6]. *European Association of Urology* zaleca stosowanie zarówno kabozantynibu, jak i niwolumabu po wcześniejszym leczeniu ukierunkowanym molekularnie anty-VEGFR [7]. Podobnie, na podstawie wyników badań CheckMate 025 [35] oraz METEOR [9, 10], panel NCCN włączył kabozantynib i niwolumab jako opcje terapeutyczne kategorii 1 (wysoki poziom dowodowości z jednomyślnym konsensusem panelu ekspertów NCCN o słuszności interwencji) kolejnych linii leczenia systemowego dla chorych wcześniej leczonych TKI [8] (ryc. 2). Jak wykazano w ramach badań klinicznych III fazy, chorzy powinni otrzymać w miejsce ewerolimusu jeden z wspomnianych leków.

### Kabozantynib w leczeniu systemowym drugiej linii raka nerkowokomórkowego

Na podstawie wyników wielośrodkowego otwartego badania klinicznego III fazy z losowym doбором próby METEOR we wrześniu 2016 roku kabozantynib został zarejestrowany przez Komisję Europejską do leczenia zaawansowanego RCC u osób dorosłych po niepowo-

zeniu uprzednio zastosowanego leczenia ukierunkowanego molekularnie o aktywności anty-VEGF [36].

#### Konstrukcja badania

Do badania włączono 658 pełnoletnich chorych na zaawansowanego lub rozsianego ccRCC, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię leczenia ukierunkowanego molekularnie TKI o aktywności anty-VEGFR i u których udokumentowano progresję choroby nowotworowej w trakcie prowadzonego uprzednio leczenia w okresie 6 miesięcy poprzedzających randomizację. Chorych w sposób losowy przydzielano do grupy otrzymującej albo kabozantynib (n = 330) albo ewerolimus (n = 328). Ewerolimus został wybrany jako komparator dla kabozantynibu ze względu na fakt, iż lek ten powszechnie uznawano za standard drugiej linii systemowego leczenia zaawansowanego RCC. W badaniu nie stawiano ograniczeń dotyczących liczby uprzednio stosowanych linii leczenia systemowego ani ich rodzaju, z wyjątkiem konieczności wykluczenia z kwalifikacji chorych otrzymujących w przeszłości inhibitory mTOR. Podczas randomizacji dokonywano stratyfikacji chorych — często uwzględnianej w projektowaniu badań klinicznych i interpretacji ich wyników — pod względem liczby stosowanych uprzednio TKI o aktywności anty-VEGFR i kategorii rokowniczej zgodnie z klasyfikacją *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) [37].

Kabozantynib stosowano doustnie raz dziennie w dawce 60 mg, a ewerolimus w pojedynczej dawce dobowej 10 mg. W myśl zapisów protokołu możliwe były modyfikacje schematu leczenia w celu opanowania pojawiających się działań niepożądanych (AEs, *adverse events*). W ramach protokołu dopuszczano także stosowanie przerw w przyjmowaniu leków lub zmniejszanie ich dawek dobowych. W przypadku kabozantynibu możliwe było zmniejszenie dawki dobowej do 40 mg, a następnie do 20 mg, podczas gdy dla ewerolimusu były to odpowiednio dawki 5 mg i 2,5 mg. Chorzy, jeśli taka była decyzja lekarza prowadzącego, mogli kontynuować leczenie w ramach badania pomimo stwierdzonej progresji choroby nowotworowej w trakcie prowadzonego leczenia, niemniej przejście chorego do drugiej grupy terapeutycznej w obrębie badania (*cross-over*) nie było możliwe [9, 10].

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena PFS definiowanego jako czas od momentu randomizacji do radiologicznego potwierdzenia progresji choroby nowotworowej zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) lub śmierci chorego, niezależnie od jej przyczyny. Ocena PFS i ORR dokonywana była przez niezależny komitet radiologiczny. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: OS — czas od randomizacji do śmierci, niezależnie od jej przyczyny, odsetek obiektywnych odpowiedzi jako odsetek chorych, u których uzyskano całkowitą lub częściową remisję zgodnie z kryteriami RECIST w ocenie

Tabela 1. Wyniki badania klinicznego METEOR porównującego leczenie kabozantynibem z leczeniem ewerolimusem u chorych na zaawansowanego lub rozsiazanego raka nerki w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia oraz czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej

Wynik	Kabozantynib	Ewerolimus	HR (95% CI)
	Liczba chorych/zdarzeń		
Czas całkowitego przeżycia	330/140	328/180	0,66 (0,53–0,83)
Czas wolny od progresji choroby nowotworowej	330/180	328/214	0,51 (0,41–0,62)
Czas wolny od progresji choroby nowotworowej w zależności od liczby linii leczenia o aktywności VEGFR-TKIs stosowanych uprzednio			
1	235/131	229/155	0,52 (0,41–0,66)
≥ 2	95/49	99/59	0,51 (0,35–0,74)
Czas wolny od progresji choroby nowotworowej w zależności od leku o aktywności VEGFR-TKIs stosowanego uprzednio			
Tylko sunitynib	135/74	132/97	0,43 (0,32–0,59)
Tylko pazopanib	88/51	83/49	0,67 (0,45–0,99)
Inhibitor PD-1 lub PD-1L	18/6	14/11	0,22 (0,07–0,65)
Czas wolny od progresji choroby nowotworowej w zależności od kategorii prognostycznej MSKCC			
Korzystne	66/34	62/37	0,47 (0,30–0,76)
Pośrednie	210/107	214/137	0,48 (0,37–0,62)
Niekorzystne	54/39	52/40	0,67 (0,48–1,04)

MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center; HR (hazard ratio) — iloraz hazardu (wartość niższa od 1 wskazuje na przewagę wynikającą ze stosowania kabozantynibu, wartość powyżej 1 wskazuje na przewagę wynikającą ze stosowania ewerolimusu); VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) — receptor dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu; TKI (tyrosine kinase inhibitor) — inhibitor kinaz tyrozynowych

niezależnego komitetu radiologicznego. Ustalono, że populacja 650 chorych — konieczna do ustalenia wpływu leczenia na OS — jest znacznie większa niż ta potrzebna do oceny PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego. Aby zapewnić możliwość przeprowadzenia analizy o odpowiedniej mocy statystycznej względem wszystkich punktów końcowych oraz uniknąć potencjalnego błędu nadliczebności chorych z wczesną/szybką progresją choroby nowotworowej, ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) zaplanowano na moment stwierdzenia 259 zdarzeń progresji u pierwszych 375 chorych poddanych randomizacji (populacja PFS). Z kolei ocena OS, ORR, a także PFS została przeprowadzona w grupie wszystkich chorych poddanych randomizacji (populacja OS) zawierającej populację *intention-to-treat* (ITT).

#### Skuteczność kliniczna kabozantynibu

Obie grupy terapeutyczne w badaniu były zrównoważone pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej oraz zmiennych klinicznych. U około 70% włączonych chorych zastosowano wcześniej tylko jedną linię leczenia inhibitorami VEGFR-TKI. Lekami najczęściej stosowanymi przed randomizacją były sunitynib (64%) oraz pazopanib (44%). Większość chorych sklasyfikowano jako pacjentów o korzystnym (46%) lub pośrednim (42%) rokowaniu według kryteriów MSKCC. Mediana czasu obserwacji pod kątem czasu przeżycia oraz bezpieczeństwa wyniosła 18,7 miesiąca w grupie

leczonej kabozantynibem oraz 18,8 miesiąca w grupie otrzymującej ewerolimus [9].

Ocena PFS przeprowadzona w populacji pierwszych 375 włączonych do badania chorych wykazała korzyść w zakresie PFS ze stosowania kabozantynibu (HR = 0,58, 95% CI: 0,45–0,75,  $p < 0,001$ ) (mediana PFS 7,4 miesiąca, 95% CI: 5,6–9,1) w porównaniu z ewerolimusem (mediana PFS 3,8 miesiąca, 95% CI: 3,7–5,4). W zaplanowanej analizie okresowej dotyczącej czasu OS nie osiągnięto znamiennej różnicy pomiędzy grupami terapeutycznymi [10]. Niemniej obserwacja dotycząca przeżycia trwała do momentu zaplanowanej analizy końcowej [9]. W analizie dotyczącej PFS uwzględniającej dane 658 włączonych chorych kabozantynib w porównaniu z ewerolimusem znamienne wydłużył PFS, a wartości median wyniosły odpowiednio: 7,4 wobec 3,9 miesiąca (HR = 0,51, 95% CI: 0,41–0,62;  $p < 0,0001$ ; populacja *intention-to-treat*) [9] (tab. 1). Stwierdzony w badaniu PFS dla grupy leczonej ewerolimusem był podobny do wartości tego parametru uzyskanych we wcześniej przeprowadzonych badaniach klinicznych [38]. Korzyść ze stosowania kabozantynibu nad leczeniem ewerolimusem utrzymywała się niezależnie od liczby linii uprzednio zastosowanego leczenia systemowego (tab. 1). Przewaga kabozantynibu w odniesieniu do PFS została wykazana w analizie podgrup, np. wśród chorych o korzystnym czy pośrednim rokowaniu według klasyfikacji MSKCC, chorych z przerzutami do kośćca, pacjentów leczonych sunitynibem lub pazopanibem jako

jedynymi stosowanymi TKI o aktywności anti-VEGFR oraz chorych uprzednio otrzymujących inhibitory punktu kontrolnego o aktywności anti-PD-1/PD-L1 (tab. 1).

W kolejnych analizach po dłuższym okresie obserwacji w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu z ewerolimusem wykazano wydłużenie OS ze zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 34%. Mediana OS wyniosła 21,4 miesiąca w grupie kabozantynibu oraz 16,5 miesiąca w grupie otrzymującej ewerolimus (HR = 0,66, 95% CI: 0,53–0,83, p = 0,00026) (tab. 1). Dla każdego punktu czasowego analizy przeżycia metodą Kaplana-Meiera, tj. 6, 12, 18 i 24 miesiące, odsetek chorych pozostających przy życiu był w grupie leczonej kabozantynibem wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą ewerolimus [9]. Dotychczas w przypadku żadnego z zarejestrowanych do leczenia systemowego drugiej linii RCC TKI o aktywności anti-VEGFR [2, 3, 15, 39] ani ewerolimusu [23] nie udało się wykazać korzyści względem OS w porównaniu z aktywnym komparatorem albo placebo.

Ocena pod kątem ORR wykazała odsetek częściowych remisji na poziomie 17% wśród osób leczonych kabozantynibem i 3% w grupie otrzymującej ewerolimus (p < 0,0001). Progresję choroby nowotworowej jako najlepszej uzyskanej odpowiedzi stwierdzono u 12% chorych w grupie kabozantynibu i 27% w grupie ewerolimusu, co wskazuje na niższy odsetek pierwotnej oporności na leczenie kabozantynibem [9]. W przypadku PFS i ORR wyniki oceny dokonanej przez niezależny komitet radiologiczny w opcji zaślepienia próby pokrywały się z oceną przeprowadzoną przez badaczy [9].

Wyniki badania METEOR wspierają hipotezę, iż hamowanie aktywności MET i AXL jako celów molekularnych kabozantynibu może zahamować progresję guza oraz przełamać oporność na leki o mechanizmie hamowania VEGFR. W badaniu odniesiono się do kwestii ustalenia, czy wysoka ekspresja MET wiąże się z korzystniejszymi wynikami leczenia [9]. W celu przeprowadzenia oceny ekspresji białka MET metodą immunohistochemiczną pozyskano archiwalne preparaty oraz świeże próbki z biopsji guzów od około 2/3 chorych leczonych kabozantynibem lub ewerolimusem. U co trzeciego chorego stwierdzono status wysokiej ekspresji białka MET. Wyniki sugerują, że poziom ekspresji MET może pozostawać bez wpływu na skuteczność leczenia kabozantynibem. Główne ograniczenie wspomnianej analizy polega na tym, iż do oceny wykorzystano głównie tkankę archiwalną, a nie świeżą, pozyskaną drogą biopsji w trakcie prowadzonego leczenia systemowego [9]. Dalsze badania nad potencjalnymi biomarkerami mogą pomóc w identyfikacji znaczenia wszystkich poszczególnych, istotnych z perspektywy aktywności klinicznej, celów molekularnych kabozantynibu. Wciąż brakuje biomarkerów predykcyjnych dla odpowiedzi na stosowane leczenie ukierunkowane molekularnie w złożonym algorytmie terapii systemowej RCC.

Jakość życia oraz profil bezpieczeństwa

Kabozantynib korzystnie wpływa na wartości PFS, OS oraz ORR [9], a jednocześnie pozwala na utrzymanie parametrów jakości życia (QoL, *quality of life*) w porównaniu z ewerolimusem u chorych z zaawansowanym lub rozsiałym RCC [40]. Dane dotyczące QoL pozyskano od ≥ 75% chorych z wykorzystaniem formularzy *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index* (FKSI-19) oraz EuroQol EQ-5D-5L. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w odniesieniu do oceny w czasie na podstawie FKSI-19, a wynik oceny w momencie zakończenia leczenia był o 7 punktów niższy względem oceny wyjściowej w obu grupach. Stało się tak przede wszystkim za sprawą licznych progresji choroby nowotworowej w tym punkcie czasowym.

W badaniu klinicznym METEOR stwierdzono różnice w typie i natężeniu działań niepożądanych, co odzwierciedlało różnice w profilu bezpieczeństwa obu leków: biegunka i nudności były częściej związane z leczeniem kabozantynibem, podczas gdy uczucie „braku tchu” częściej występowało w grupie ewerolimusu. Nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi grupami w odniesieniu do pozostałych trzech podskal formularza FKSI (indeksu objawów fizykalnych związanych z chorobą, stanu emocjonalnego, stanu czynnościowego/dobrostanu) czy kwestionariusza EQ-5D-5L. Mediana czasu do pogorszenia stanu ogólnego zdefiniowana jako wystąpienie przedwczesnego zgonu, progresji lub obniżenia ≥ 4 punkty indeksu objawów związanych z chorobą na podstawie kwestionariusza FKSI była dłuższa w grupie otrzymującej kabozantynib w porównaniu z grupą leczoną ewerolimusem (5,5 vs. 3,7 miesiąca, p < 0,0001) [40].

Kabozantynib wykazał profil bezpieczeństwa podobny do innych TKI o aktywności VEGFR stosowanych w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC [41]. W badaniu METEOR u wszystkich chorych w obu grupach terapeutycznych wystąpiły AEs. Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu natężenia (*Grade 3/Grade 4*, G3/G4) odnotowano u 71% chorych leczonych kabozantynibem oraz u 60% chorych otrzymujących ewerolimus. Najczęstszymi AEs G3 lub G4 (zgodnie z kryteriami *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) zgłaszanymi w grupie kabozantynibu badania METEOR były nadciśnienie tętnicze (15%), biegunka (13%) oraz uczucie osłabienia ogólnego (11%), a w grupie ewerolimusu: niedokrwistość (17%), uczucie osłabienia ogólnego (7%) oraz hiperglikemia (5%). Działania niepożądane G ≥ 3 sklasyfikowane jako poważne (SAE, *serious adverse events*) wystąpiły u 39% i 40% chorych, odpowiednio w grupie kabozantynibu i ewerolimusu [9].

Działania niepożądane były możliwe do opanowania poprzez zastosowanie leczenia wspomagającego oraz modyfikacje dawkowania leków. Prowadzenie badania metodą odślepionej próby umożliwiło właściwe leczenie

AEs w obu grupach terapeutycznych. U 62% chorych leczonych kabozantynibem (mediana dawki dziennej 43 mg) i 25% pacjentów w grupie otrzymującej ewerolimus (mediana dawki dobowej 9 mg) konieczna była co najmniej jedna redukcja dawki. Zakończenie leczenia z powodu AEs niezwiązane z progresją choroby nowotworowej dotyczyło 12% i 11% chorych, odpowiednio w grupie kabozantynibu i ewerolimusu. Wskazuje to na fakt, iż modyfikacje dawkowania leków w obu grupach terapeutycznych, choć częste, dawały oczekiwany efekt w kontekście zaopatrzenia pojawiających się AEs, pozwalając na utrzymanie w badaniu znaczącej liczby chorych przez dłuższy czas i zapobiegając sytuacjom, w których konieczne byłoby przerwanie leczenia z powodu generowanej przez nie toksyczności. W obu grupach terapeutycznych zgony, niezależnie od ich przyczyny, stwierdzono u 8% chorych. Większość z nich wiązała się z progresją choroby nowotworowej [9].

Biorąc pod uwagę znacząco lepsze, w porównaniu z ewerolimusem, parametry skuteczności leczenia kabozantynibem w postaci wyższych wartości OS, PFS oraz ORR, ten ostatni został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego raka nerki w Europie [36] i Stanach Zjednoczonych Ameryki [36] u chorych po niepowodzeniu wcześniejszych linii ukierunkowanego molekularnie leczenia systemowego o aktywności anti-VEGF. Onkologiczne i urologiczne towarzystwa naukowe zalecają stosowanie kabozantynibu jako leczenia systemowego drugiej linii RCC [6–8]. Przyszłe badania dotyczące optymalnego wykorzystania kabozantynibu i innych dostępnych leków będą miały na celu optymalizację leczenia chorych na RCC.

## Zmiany algorytmu leczenia raka nerkowokomórkowego i ich implikacje

Jak opisano wcześniej, aktualnie obowiązujące zalecenia dotyczące leczenia RCC będą wymagały w najbliższych latach rewizji, ponieważ wiele nowych leków ukierunkowanych molekularnie jest obecnie ocenianych w ramach toczących się badań klinicznych. Niemniej zalecenia nie podają uniwersalnej sekwencji, w jakiej leki te powinno się stosować, ponieważ obecność czynników prognostycznych wpływających na przeżycie chorych zawsze wymaga ostrożnego, zindywidualizowanego podejścia do tej kwestii. Dalsze badania dostarczą informacji dotyczących optymalnej sekwencji, w jakiej powinny być stosowane współcześnie dostępne w RCC opcje terapeutyczne oraz miejsca nowych leków. Leczenie personalizowane może stać się codzienną praktyką w przyszłej strategii terapii RCC.

W kwietniu 2016 roku w Europie rejestrację do leczenia drugiej linii zaawansowanego RCC uzyskał niwolumab — przeciwciało monoklonalne blokujące receptor programowanej śmierci komórek układu

immunologicznego (PD-1). W badaniu klinicznym CheckMate 025 wykazano, że czas całkowitego przeżycia wyrażony medianą OS w grupie leczonej niwolumabem jest statystycznie lepszy w porównaniu z ewerolimusem (25,0 miesiący wobec 19,6 miesiący). Jednocześnie stwierdzono, że mediany PFS miały podobną wartość w obu grupach terapeutycznych: 4,6 miesiąca (95% CI: 3,7–5,4) w grupie chorych leczonych niwolumabem oraz 4,4 miesiąca (95% CI: 3,7–5,5) w grupie otrzymującej ewerolimus (HR = 0,88, 95% CI: 0,75–1,03; p = 0,11) [35]. W maju 2016 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała lenwatynib, inhibitor VEGFR i FGF, w skojarzeniu z ewerolimusem do leczenia zaawansowanego RCC u chorych po niepowodzeniu jednej linii leczenia ukierunkowanego molekularnie o aktywności anti-VEGF TKI [42]. W sierpniu 2016 roku podobną rejestrację lek uzyskał od EMA [43]. W ocenie badaczy skojarzone leczenie lenwatynibem i ewerolimusem w porównaniu z ewerolimusem stosowanym w monoterapii znacząco wydłuża PFS (HR = 0,40; 95% CI: 0,24–0,68; p = 0,0005). Ponadto u chorych otrzymujących lenwatynib w monoterapii w porównaniu z chorymi leczonymi ewerolimusem stwierdzono znacząco wyższą wartość mediany PFS (HR = 0,61; 95% CI: 0,38–0,98; p = 0,048). Jednocześnie PFS nie różnił się statystycznie od wartości analogicznego parametru w grupie leczenia skojarzonego lenwatynib + ewerolimus (HR = 0,66; 95% CI: 0,39–1,10; p = 0,12) [44]. Strategie terapeutyczne polegające na kojarzeniu leków ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii są obecnie przedmiotem intensywnych prób klinicznych w RCC.

Inną weryfikowaną w ramach dużego badania klinicznego III fazy strategią terapeutyczną w populacji uprzednio nieleczonych chorych na rozlanego raka nerki jest skojarzone stosowanie ipilimumabu, przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko białku związanemu z limfocytami cytotoksycznymi (CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), z niwolumabem i porównanie tejże opcji z monoterapią sunitynibem [45]. Dwa inne badania kliniczne III fazy oceniają skojarzenia przeciwciał monoklonalnych o aktywności anti-PD-1/PD-L1 z aksytynibem [46] i bewacyzumabem [47] w zaawansowanym RCC. Strategia wielokierunkowego blokowania ścieżek przesyłu sygnału molekularnego kluczowych dla wzrostu guza lekami o odmiennych mechanizmach działania inspirowała także badaczy do oceny skuteczności kabozantynibu i niwolumabu podawanych łącznie w przypadku różnych guzów nowotworowych, w tym RCC [48]. Wszystkie z przytoczonych badań wskazują na potrzebę poszukiwania nowych opcji terapeutycznych, których efektem miałyby być poprawa wyników leczenia RCC.

Równoległe z wprowadzaniem do praktyki klinicznej nowych leków postęp dokonuje się w obszarze badań nad optymalnym sekwencyjnym stosowaniem dostępnych preparatów. Skuteczność terapeutyczna kabozantynibu



i niwolumabu dowiedziona w ramach badań klinicznych [9, 10, 24] zmieniła zalecenia dotyczące leczenia systemowego drugiej linii RCC [6–8]. Niedawno ogłoszono wyniki badania II fazy CABOSUN, w którym kabozantynib w porównaniu z sunitynibem wykazał się wyższą skutecznością leczenia w odniesieniu do wartości PFS u wcześniej nieleczonych systemowo chorych z RCC [12].

## Wnioski

Na przestrzeni ostatniej dekady rejestrację do leczenia systemowego pierwszej linii w RCC zyskało wiele leków. Leki ukierunkowane molekularnie o aktywności antyangiogennej stanowią podstawę wstępnego leczenia farmakologicznego w tej chorobie [6–8]. W przypadku ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru mechanizmów indukowanych hipoksją kontrolowanych lekami ukierunkowanymi molekularnie o aktywności anty-VEGF/VEGFR pojawia się oporność na leczenie. Komórki nabywają umiejętność kompensacji braku stymulacji przez klasyczne czynniki angiogenne, a czynią to poprzez uruchomienie alternatywnych szlaków metabolicznych. Tworzenie nowych leków ma na celu wykorzystanie odmiennych mechanizmów działania oraz jednoczesowe blokowanie wielu szlaków przesyłu sygnału molekularnego. Kabozantynib, lek niedawno zarejestrowany do leczenia zaawansowanego RCC, hamuje kinazy związane z VEGFR oraz kinazy MET i AXL [33]. Te ostatnie uważane są za możliwą drogę ucieczki komórek nowotworowych spod kontroli klasycznych terapii i pełnią istotną funkcję w patofizjologii rozsianego RCC oraz rozwoju oporności na stosowane leczenie [26, 27]. Leczenie kabozantynibem w porównaniu z ewerolimusem okazało się skuteczniejsze u chorych z zaawansowanym lub rozsianym RCC, u których doszło do progresji choroby nowotworowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. W badaniu osiągnięto cel pierwszorzędowy — poprawę PFS względem aktywnego komparatora — jak również uzyskano poprawę OS [9, 10], co stanowi złoty standard oceny korzyści klinicznych osiągniętych dzięki stosowaniu leków przeciwnowotworowych [49]. Kabozantynib i niwolumab, inhibitor punktu kontrolnego PD-1, stały się zalecanymi opcjami terapeutycznymi w drugiej linii leczenia systemowego, rekomendowanymi przez ESMO [6], EUA [7] i NCCN [8]. Niemniej rekomendacje [6, 7] oraz pośrednie porównania [48] wciąż nie dają odpowiedzi na zasadnicze pytanie dotyczące kwestii ewentualnej przewagi jednego leku nad drugim. Potrzebne będą dodatkowe dane, takie jak badania obserwacyjne i doniesienia z codziennej praktyki klinicznej, aby ocenić wpływ na czas przeżycia chorych w trakcie leczenia kabozantynibem w porównaniu z niwolumabem [50].

Niedawno wykazano, że kabozantynib w porównaniu z sunitynibem prowadzi do poprawy PFS u wcześniej nieleczonych chorych na RCC z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania [12]. Badanie CABOSUN jest pierwszym, w którym wykazano wyższe, niż te osiągnięte dzięki sunitynibowi, korzyści kliniczne w leczeniu systemowym pierwszej linii. Obecnie toczące się badania kliniczne oceniają nowe strategie leczenia polegające na łącznym stosowaniu inhibitorów punktu kontrolnego PD-1 lub TKI o aktywności anty-VEGFR i porównaniu z sunitynibem [45–47].

Przygotowanie manuskryptu oraz zaangażowanie i wkład pracy współautorów

*Opracowanie zostało przygotowane na podstawie dyskusji przeprowadzonej na spotkaniu „Cabozantinib in advanced RCC advisory board”, które miało miejsce w Warszawie w dniu 29 listopada 2016 roku. Wszyscy autorzy wzięli udział w spotkaniu, prezentowali i dyskutowali zgromadzone dane dotyczące stosowania kabozantynibu w zaawansowanym RCC w kontekście algorytmu terapeutycznego. W spotkaniu uczestniczyły także Maria Jessa-Jablonska oraz Iwona Król-Starzomska — pracownicy firmy Ipsen Poland. Niniejsze opracowanie powstało na podstawie nagrania dyskusji przeprowadzonej w trakcie spotkania oraz przygotowanych materiałów. Profesjonalne wsparcie edytorskie zapewнили Ewelina Drelich i Marcin Balcerzak z firmy Farenta. Wszyscy współautorzy zapoznali się z treścią opracowania, mieli możliwość wprowadzenia korekt i dodatkowych komentarzy oraz zaakceptowali ostateczny kształt dokumentu przekazanego do druku.*

## Piśmiennictwo

1. GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr). (March 6th).
2. Motzer R, Hutson T, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 115–124, doi: [10.1056/nejmoa065044](https://doi.org/10.1056/nejmoa065044), indexed in Pubmed: [17215529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215529/).
3. Sternberg C, Davis I, Mardiak J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 1061–1068, doi: [10.1200/JCO.2009.23.9764](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764), indexed in Pubmed: [20100962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962/).
4. Motzer R, Hutson T, Cella D, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 722–731, doi: [10.1056/nejmoa1303989](https://doi.org/10.1056/nejmoa1303989), indexed in Pubmed: [23964934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934/).
5. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(22): 2271–2281, doi: [10.1056/nejmoa066838](https://doi.org/10.1056/nejmoa066838), indexed in Pubmed: [17538086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538086/).
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl. 5): v58–v68, doi: [10.1093/annonc/mdw328](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw328), indexed in Pubmed: [27664262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664262/).
7. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, et al. European Association of Urology Guidelines for Clear Cell Renal Cancers That Are Resistant to Vascular Endothelial Growth Factor Receptor–Targeted Therapy. *Eur Urol*. 2016; 70(5): 705–706, doi: [10.1016/j.eururo.2016.06.009](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.009), indexed in Pubmed: [27349614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349614/).
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer version 1.2017. [www.nccn.org](http://www.nccn.org). (February 6, 2017).

9. Choueiri T, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 917–927, doi: [10.1016/s1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30107-3), indexed in Pubmed: [27279544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279544/).
10. Choueiri T, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1814–1823, doi: [10.1056/nejmoa1510016](https://doi.org/10.1056/nejmoa1510016), indexed in Pubmed: [26406150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406150/).
11. Buti S, Leonetti A, Dallatamasina A, et al. Everolimus in the management of metastatic renal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2016; 11: 23–36, doi: [10.2147/CE.S98687](https://doi.org/10.2147/CE.S98687), indexed in Pubmed: [27621699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621699/).
12. Choueiri T, Halabi S, Sanford B, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(6): 591–597, doi: [10.1200/jco.2016.70.7398](https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.7398), indexed in Pubmed: [28199818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199818/).
13. Brauch H, Weirich G, Brieger J, et al. VHL alterations in human clear cell renal cell carcinoma: association with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation. *Cancer Res.* 2000; 60(7): 1942–1948, indexed in Pubmed: [10766184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10766184/).
14. Linehan W, Bratslavsky G, Pinto P, et al. Molecular Diagnosis and Therapy of Kidney Cancer. *Annu Rev Med.* 2010; 61(1): 329–343, doi: [10.1146/annurev.med.042808.171650](https://doi.org/10.1146/annurev.med.042808.171650), indexed in Pubmed: [20059341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20059341/).
15. Rini B, Campbell S, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet.* 2009; 373(9669): 1119–1132, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)60229-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60229-4), indexed in Pubmed: [19269025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19269025/).
16. Rankin E, Fuh K, Castellini L, et al. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *PNAS.* 2014; 111(37): 13373–13378, doi: [10.1073/pnas.1404848111](https://doi.org/10.1073/pnas.1404848111), indexed in Pubmed: [25187556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25187556/).
17. Rini B, Small E. Biology and Clinical Development of Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(5): 1028–1043, doi: [10.1200/jco.2005.01.186](https://doi.org/10.1200/jco.2005.01.186), indexed in Pubmed: [15534359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15534359/).
18. Lee J, Kim H, Jung J, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma and the relation to angiogenesis and p53 protein expression. *J Surg Oncol.* 2001; 77(1): 55–60, doi: [10.1002/jso.1066](https://doi.org/10.1002/jso.1066), indexed in Pubmed: [11344484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11344484/).
19. Na Xi, Wu G, Ryan CK, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol.* 2003; 170(2 Pt 1): 588–592, doi: [10.1097/01.ju.0000074870.54671.98](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000074870.54671.98), indexed in Pubmed: [12853836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853836/).
20. Escudier B, Eisen T, Stadler W, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(2): 125–134, doi: [10.1056/nejmoa060655](https://doi.org/10.1056/nejmoa060655), indexed in Pubmed: [17215530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215530/).
21. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007; 370(9605): 2103–2111, doi: [10.1016/s0140-6736\(07\)61904-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61904-7), indexed in Pubmed: [18156031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18156031/).
22. Rini B, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 378(9807): 1931–1939, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61613-9), indexed in Pubmed: [22056247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056247/).
23. Motzer R, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008; 372(9637): 449–456, doi: [10.1016/s0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61039-9), indexed in Pubmed: [18653228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18653228/).
24. Motzer R, Rini B, McDermott D, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(13): 1430–1437, doi: [10.1200/jco.2014.59.0703](https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.0703), indexed in Pubmed: [25452452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452452/).
25. Zhou L, Liu XD, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene.* 2016; 35(21): 2687–2697, doi: [10.1038/onc.2015.343](https://doi.org/10.1038/onc.2015.343), indexed in Pubmed: [26364599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364599/).
26. Gustafsson A, Matuszewska D, Johansson M, et al. Differential expression of Axl and Gas6 in renal cell carcinoma reflecting tumor advancement and survival. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(14): 4742–4749, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-08-2514](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2514), indexed in Pubmed: [19567592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567592/).
27. Giubellino A, Linehan WM, Bottaro DP. Targeting the Met signaling pathway in renal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9(6): 785–793, doi: [10.1586/era.09.43](https://doi.org/10.1586/era.09.43), indexed in Pubmed: [19496715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19496715/).
28. Gibney GT, Aziz SA, Camp RL, et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2013; 24(2): 343–349, doi: [10.1093/annonc/mds463](https://doi.org/10.1093/annonc/mds463), indexed in Pubmed: [23022995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23022995/).
29. Sennino B, Ishiguro-Oonuma T, Wei Y, et al. Suppression of Tumor Invasion and Metastasis by Concurrent Inhibition of c-Met and VEGF Signaling in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer Discov.* 2012; 2(3): 270–287, doi: [10.1158/2159-8290.cd-11-0240](https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-11-0240), indexed in Pubmed: [22585997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585997/).
30. Shojaei F, Lee JH, Simmons BH, et al. HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. *Cancer Res.* 2010; 70(24): 10090–10100, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-10-0489](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0489), indexed in Pubmed: [20952508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952508/).
31. van der Mijn Jv, Broxterman H, Knol J, et al. Sunitinib activates Axl signaling in renal cell cancer. *Int J Cancer.* 2016; 138(12): 3002–3010, doi: [10.1002/ijc.30022](https://doi.org/10.1002/ijc.30022), indexed in Pubmed: [26815723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26815723/).
32. Qu L, Ding J, Chen C, et al. Exosome-Transmitted IncARSR Promotes Sunitinib Resistance in Renal Cancer by Acting as a Competing Endogenous RNA. *Cancer Cell.* 2016; 29(5): 653–668, doi: [10.1016/j.ccell.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.03.004), indexed in Pubmed: [27117758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117758/).
33. Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a Novel MET and VEGFR2 Inhibitor, Simultaneously Suppresses Metastasis, Angiogenesis, and Tumor Growth. *Mol Cancer Ther.* 2011; 10(12): 2298–2308, doi: [10.1158/1535-7163.mct-11-0264](https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-11-0264), indexed in Pubmed: [21926191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21926191/).
34. Fishman MN. Targeted therapy of kidney cancer: keeping the art around the algorithms. *Cancer Control.* 2013; 20(3): 222–232, indexed in Pubmed: [23811706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811706/).
35. Motzer R, Escudier B, McDermott D, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803–1813, doi: [10.1056/nejmoa1510665](https://doi.org/10.1056/nejmoa1510665), indexed in Pubmed: [26406148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148/).
36. European Medicines Agency. Cabometyx. Summary of product characteristics. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). (March 7th, 2017).
37. Motzer R, Bacik J, Schwartz L, et al. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22(3): 454–463, doi: [10.1200/jco.2004.06.132](https://doi.org/10.1200/jco.2004.06.132), indexed in Pubmed: [14752067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14752067/).
38. Motzer R, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010; 116(18): 4256–4265, doi: [10.1002/ncr.25219](https://doi.org/10.1002/ncr.25219), indexed in Pubmed: [20549832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20549832/).
39. Escudier B, Eisen T, Stadler W, et al. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20): 3312–3318, doi: [10.1200/jco.2008.19.5511](https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.5511), indexed in Pubmed: [19451442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451442/).
40. Cella D, Escudier B, Tannir N, et al. Quality of life (QoL) in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib vs everolimus for advanced renal cell carcinoma (RCC). *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl\_6): 816P, doi: [10.1093/annonc/mdw373.43](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw373.43).
41. Food and Drug Administration. Cabometyx. Prescribing Information. [www.fda.com](http://www.fda.com). (May 23rd, 2017).
42. Food and Drug Administration. Lenvima. Prescribing Information. [www.fda.com](http://www.fda.com). (May 23rd, 2017).
43. European Medicines Agency. Kispplx. Summary of product characteristics. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). (March 7th, 2017).
44. Motzer R, Hutson T, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(15): 1473–1482, doi: [10.1016/s1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00290-9), indexed in Pubmed: [26482279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26482279/).
45. U.S. National Institutes of Health. NCT02231749 Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). (March 8th, 2017).
46. U.S. National Institutes of Health. NCT02853331 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426). [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). (March 8th, 2017).
47. U.S. National Institutes of Health. NCT02420821 — A Study of Atezolizumab in Combination with Bevacizumab versus Sunitinib in Participants with Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). (March 8th, 2017).
48. U.S. National Institutes of Health. NCT02496208. Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. U.S. National Institutes of Health. NCT02496208. Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
49. Driscoll J, Rixe O. Overall Survival: Still the Gold Standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 2009; 15(5): 401–405, doi: [10.1097/ppo.0b013e3181bdc2e0](https://doi.org/10.1097/ppo.0b013e3181bdc2e0), indexed in Pubmed: [19826360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826360/).
50. Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus Cabozantinib: Comparing Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0155389, doi: [10.1371/journal.pone.0155389](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155389), indexed in Pubmed: [27271250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27271250/).