

Piotr J. Wysocki<sup>1</sup>, Jakub Żolnierek<sup>2</sup>, Krzysztof Krzemieniecki<sup>3</sup>, Kazimierz Drosik<sup>4</sup>,  
Piotr Potemski<sup>5</sup>, Maciej Krzakowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

<sup>2</sup>Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

<sup>3</sup>Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>4</sup>Opolskie Centrum Onkologii w Opolu

<sup>5</sup>Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Rak nerkowokomórkowy — aktualne możliwości drugiej linii leczenia ze szczególnym uwzględnieniem roli ewerolimusu

Renal-cell carcinoma — current options for the second-line treatment  
with specific focus on the role of everolimus

## Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Piotr Wysocki

Oddział Chemioterapii

Wielkopolskie Centrum Onkologii

ul. Garbary 15, 61-866 Poznań

e-mail: [pwysocki@ump.edu.pl](mailto:pwysocki@ump.edu.pl)

## STRESZCZENIE

Przez wiele lat leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) opierało się na stosowaniu cytokin, których skuteczność w ogólnej populacji chorych była niewielka. Wprowadzenie leków molekularnie ukierunkowanych zdecydowanie poprawiło rokowanie chorych na zaawansowanego RCC. Inhibitory kinaz tyrozynowych VEGFR, PDGFR (TKI-VEGFR) obecnie stosuje się zarówno w pierwszej linii leczenia — sunitynib i pazopanib, jak i w drugiej (po cytokinach) — sorafenib i pazopanib. Mimo wyraźnej aktywności klinicznej leków molekularnie ukierunkowanych praktycznie u wszystkich chorych po pewnym czasie rozwija się oporność. Z tego też powodu dużym wyzwaniem staje się wybór optymalnego leczenia kolejnej linii, które pozwoliłoby na zahamowanie progresji RCC niewrażliwego na zastosowane inhibitory kinaz tyrozynowych. W ostatnim czasie pojawiły się obiecujące wyniki badań z aksytynibem (inhibitor kinaz tyrozynowych VEGFR nowej generacji), jednak dotychczas jedynym zarejestrowanym lekiem o udowodnionej skuteczności po niepowodzeniu terapii TKI-VEGFR jest inhibitor mTOR — ewerolimus. Lek ten w badaniu III fazy znacząco wydłużył czas wolny od progresji u chorych na RCC wcześniej leczonych TKI-VEGFR oraz czas do pogorszenia stanu sprawności ogólnej, jednocześnie nie powodując obniżenia jakości życia pacjentów.

**Słowa kluczowe:** rak nerkowokomórkowy, zaawansowane stadium, druga linia leczenia, leczenie ukierunkowane molekularnie, ewerolimus

## ABSTRACT

For many years treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) has been based on administration of cytokines. However, clinical efficacy of these immunomodulating-agents in general patients' population was relatively low. The introduction of targeted agents has significantly changed the prognosis of advanced RCC patients. Inhibitors of multiple tyrosine kinases (mainly of VEGFR and PDGFR) are used as first (sunitinib, pazopanib) or second-line (pazopanib, sorafenib) treatment. Despite their evident clinical activity virtually all patients will develop resistance. The inevitable occurrence of resistance creates a challenge for oncologists associated with the choice of optimal next-line therapy that would make possible control of TKI-VEGFR-refractory RCC. Recently it has been demonstrated that axitinib, a second generation VEGFR-TKI inhibitor is active in RCC patients after sunitinib failure.

However, it is everolimus that remains the only agent currently approved for treatment of RCC refractory to multikinase inhibitors. In a phase III clinical study everolimus significantly prolonged progression free survival and time to deterioration of Karnofsky's performance status, without significant negative influence on overall patients' quality of life.

**Key words:** renal-cell carcinoma, advanced stage, second-line treatment, everolimus, molecular targeted therapy

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 3: 113–118

## Wstęp

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

U około 30% chorych w chwili rozpoznania występują przerzuty w odległych narządach, a u niemal połowy chorych dochodzi do uogólnienia po pierwotnym leczeniu chirurgicznym o założeniu doszczętnym [2]. Średnie przeżycie chorych na uogólnionego RCC niepoddawanych leczeniu systemowemu wynosi około 12 miesięcy, ale choroba może mieć bardzo indywidualny przebieg naturalny (gwałtowny z szybką progresją lub powolny z okresową stabilizacją lub niekiedy samoistną regresją) [3, 4].

Pod względem morfologicznym RCC jest nowotworem zróżnicowanym — najczęściej (około 80%) rozpoznaje się raka jasnokomórkowego, a pozostałe 20% stanowią inne typy histologiczne (brodawkowaty, chromofobny, rdzeniasty oraz z cewek zbiorczych). Rak jasnokomórkowy u 55–70% chorych wiąże się z inaktywacją supresorowego genu *VHL* (von Hippel-Lindau) [5], który bierze udział w degradacji czynników indukowanych hipoksją typu 1 $\alpha$  i 2 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$ , *hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$* ). Aktywność czynników transkrypcyjnych HIF1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$  warunkuje ekspresję między innymi czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i płytkowo-pochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), które mają zasadnicze znaczenie w rozwoju RCC oraz angiogenezie aktywowanej w drodze pobudzenia szlaku PI3K/AKT/mTOR oraz Ras/Raf/MEK/ERK [6, 7].

Rak nerkowokomórkowy, a przede wszystkim typ jasnokomórkowy, uważa się za nowotwór immunogeny, którego wzrost i progresja zależą od upośledzenia naturalnych mechanizmów przeciwnowotworowych. Przez wiele lat jedyną metodą leczenia systemowego RCC pozostawała immunoterapia, której podstawą były rekombinowane cytokiny, ale skuteczność interleukiny 2 (IL-2) i/lub interferonu  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) w ogólnej populacji chorych na zaawansowanego RCC była niewielka [8]. W ostatnich latach do leczenia uogólnionego RCC

wprowadzono wiele leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie, które poprawiły rokowanie chorych. Nowe leki można podzielić na dwie kategorie:

- leki o działaniu antyangiogennym — drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych receptora VEGF (VEGFR-TKI) — sunitynib, sorafenib, pazopanib oraz przeciwciało monoklonalne — bevacyzumab;
- inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus).

Mechanizm działania leków ukierunkowanych molekularnie, w odróżnieniu od klasycznych leków cytostacyjnych, polega przede wszystkim na cytostycznym działaniu i z tego powodu najczęściej obserwuje się stabilizację procesu nowotworowego bez możliwości uzyskania trwałego wyleczenia.

## Aktualne możliwości pierwszej linii leczenia

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) zastosowanie cytokin w pierwszej linii leczenia można rozważać jedynie u chorych, u których rokowanie jest korzystne [niskie ryzyko według klasyfikacji *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)], po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc [9]. Dostępne wyniki badań klinicznych i metaanaliz wskazują, że korzyści z zastosowania immunoterapii (głównie IFN- $\alpha$ ) można oczekiwać wyłącznie w niewielkiej grupie chorych o dobrym rokowaniu (w tym u części chorych obserwuje się wieloletnie remisje całkowite). Inhibitory wielokinazowe — sunitynib i pazopanib — stanowią leki pierwszej linii leczenia u chorych na zaawansowanego RCC, którzy należą do grupy pośredniego lub korzystnego rokowania.

W badaniu III fazy, porównującym sunitynib i IFN- $\alpha$  w ramach pierwszej linii leczenia, odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych był istotnie wyższy w grupie chorych otrzymujących sunitynib (47% vs. 12%). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była znamiennej większa dla sunitynibu (11 vs. 5 miesięcy), co odpowiadało zmniejszeniu względnego ryzyka wystąpienia progresji o 58%. Znamienne przewagę sunitynibu stwierdzono również pod względem

wskaźników jakości życia [10]. Analiza czasu przeżycia całkowitego wykazała wyraźną różnicę na korzyść leczenia sunitynibem w porównaniu z IFN- $\alpha$  (odpowiednio 26 i 22 miesiące), która osiągnęła poziom znamienności po przeprowadzeniu analizy uwzględniającej kilka czynników stratyfikacyjnych [11].

Pazopanib porównywano z placebo w pierwszej linii leczenia zaawansowanego RCC [12]. Zastosowanie pazopanibu u chorych z grupy korzystnego i pośredniego rokowania umożliwiło znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (11 vs. 3 miesiące) i zmniejszenie względnego ryzyka progresji o 60%. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w pierwszej linii leczenia był istotnie wyższy w przypadku stosowania pazopanibu w porównaniu z placebo (32% vs. 4%). Nie wykazano natomiast znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących pazopanib w porównaniu z placebo — projekt badania zakładał jednak stosowanie pazopanibu po stwierdzeniu progresji w trakcie stosowania placebo.

W odróżnieniu od chorych na RCC, u których rokowanie jest korzystne lub pośrednie, postępowanie u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem ma charakter głęboko paliatywny, ponieważ mediana czasu przeżycia całkowitego chorych przed wprowadzeniem nowych leków wynosiła zaledwie około 4 miesiące. W rutynowym postępowaniu w populacji chorych z niekorzystnym rokowaniem można jedynie rozważyć zastosowanie temsyrolimusu. Wartość tego leku w populacji chorych, u których rokowanie jest niekorzystne, udokumentowano w badaniu III fazy [13], w którym porównywano temsyrolimus z IFN- $\alpha$  (oba leki w monoterapii) oraz skojarzeniem temsyrolimusu i IFN- $\alpha$ . Terapia temsyrolimusem znamienne zwiększyła medianę czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z IFN- $\alpha$  i oboma lekami łącznie (odpowiednio 11, 7 i 8 miesiące). Jednocześnie leczenie temsyrolimusem było ogólnie lepiej tolerowane.

### Aktualne możliwości drugiej linii leczenia po wcześniejszej immunoterapii

Zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych w drugiej linii leczenia ma uzasadnienie u chorych po niepowodzeniu immunoterapii, przy czym wyniki badań III fazy dotyczą wyłącznie sorafenibu, pazopanibu oraz aksytynibu.

Skuteczność sorafenibu w drugiej linii leczenia wykazano w badaniu III fazy TARGET [4, 14]. U chorych, którzy w większości (80%) otrzymywali wcześniej cytokiny, stosowano sorafenib lub placebo i wszystkie oceniane parametry — z wyjątkiem czasu przeżycia całkowitego — były lepsze w grupie leczonej sorafenibem. Brak istotnej różnicy w zakresie czasu przeżycia

całkowitego tłumaczy zmiana protokołu w następstwie pierwszej analizy etapowej, która umożliwiła stosowanie sorafenibu po wystąpieniu progresji u chorych z grupy placebo (około 50% pacjentów) — znamienny wpływ sorafenibu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego obserwowano jeszcze 6 miesięcy po wprowadzeniu możliwości otrzymania aktywnego leku, ale w końcowej analizie (16 miesięcy później) istotnych różnic już nie odnotowano [14]. Analiza czasu przeżycia całkowitego osiągnęła poziom znamienności po wyłączeniu z oceny chorych otrzymujących sorafenib po wystąpieniu progresji w czasie stosowania placebo [14].

Pazopanib zastosowany w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu immunoterapii powodował istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo (7 vs. 4 miesiące) z redukcją względnego ryzyka progresji o 46% [12]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych w populacji chorych otrzymującej wcześniej cytokiny był również znamienne wyższy w grupie przyjmującej pazopanib (29% vs. 3%). Podobnie do oceny w ramach pierwszej linii leczenia nie wykazano znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego chorych po zastosowaniu pazopanibu.

Nowym lekiem, który prawdopodobnie niedługo zostanie zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowanego RCC po niepowodzeniu immunoterapii, jest aksytynib (inhibitor angiogenezy nowej generacji). W badaniu III fazy AXIS porównywano aksytynib i sorafenib w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC. W populacji chorych wcześniej leczonych cytokinami zaobserwowano znamienne zwiększenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie pacjentów leczonych aksytynibem [15].

### Aktualne możliwości leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych

Mimo dużej skuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych u większości chorych dochodzi do wytworzenia się oporności. Istnieje wiele potencjalnych mechanizmów oporności na inhibitory kinaz tyrozynowych receptorów błonowych odpowiedzialnych za angiogenezę. W większości przypadków u podłoża rozwoju oporności leży aktywacja wewnątrzkomórkowych szlaków transdukcji sygnału, które pobudzają procesy wewnątrzkomórkowe niezależnie od aktywności receptorów błonowych. Ponieważ poszczególne inhibitory wielokinazowe wykazują często różny potencjał hamujący w stosunku do poszczególnych kinaz tyrozynowych, istnieje potencjalna możliwość podtrzymywania odpowiedzi klinicznej poprzez sekwencyjne stosowanie tych leków. W przypadku RCC bardzo ważnym zjawiskiem warunkującym oporność na TKI-VEGFR jest aktywacja kaskady PI3K/AKT/mTOR

i RAS/RAF/MEK/ERK. Kinaza serynowo-treoninowa mTOR kontrolująca liczne wysokoenergetyczne procesy komórkowe, takie jak proliferacja czy synteza białek, jest kluczowym elementem aktywowanym poprzez wymienione szlaki transdukcji sygnału (głównie przez PI3K/AKT) [16]. Z tego powodu efektywne zahamowanie aktywności kinazy mTOR umożliwia zahamowanie progresji procesu nowotworowego, który stał się niewrażliwy na inhibitory kinaz tyrozynowych.

### Sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych

Sekwencyjne stosowanie sunitynibu i sorafenibu jest przedmiotem wielu kontrowersji. Ukazały się wprawdzie doniesienia sugerujące brak całkowitej krzyżowej oporności obu leków (zwłaszcza sekwencja sorafenib–sunitynib), ale informacje pochodzą z opisu niewielkich liczebnie grup chorych otrzymujących kolejno oba inhibitory [17] lub retrospektywnych wyliczeń czasu przeżycia wolnego od progresji potencjalnie związanego z sekwencyjnym leczeniem (sumowanie median uzyskanych w różnych badaniach z użyciem sunitynibu i sorafenibu) [18]. Wspomniane obserwacje nie uzasadniają sekwencyjnego stosowania obu inhibitorów wielokinazowych w praktyce klinicznej i wskazują na konieczność przeprowadzenia prospektywnej oceny takiego podejścia w leczeniu RCC.

Wyniki badania II fazy z udziałem 52 chorych z opornością na sunitynib [19] wskazują, że sorafenib zastosowany w drugiej linii leczenia ma bardzo ograniczoną skuteczność — w cytowanym badaniu częściowe odpowiedzi uzyskano jedynie u 10% chorych, a mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego wyniosły odpowiednio 16 i 32 tygodnie. Wbrew oczekiwaniom nie stwierdzono większej aktywności sorafenibu u chorych, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie sunitynibem — nieliczne, obserwowane częściowe remisje występowały zarówno u chorych z pierwotną wrażliwością, jak i z pierwotną opornością na sunitynib.

Ze względu na niewielką wartość sorafenibu u chorych wcześniej leczonych sunitynibem celowe jest poszukiwanie innych leków. Przykładem są obiecujące wyniki badania II fazy z aksytynibem (nowy inhibitor kinaz tyrozynowych receptorów typu 1–3 dla VEGF) u chorych leczonych wcześniej sorafenibem [20]. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 23% chorych, a mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego wyniosły odpowiednio 7 i 14 miesięcy. Podczas ostatniego spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2011 roku przedstawiono wyniki badania III fazy AXIS, w którym oceniano skuteczność aksytynibu i sorafenibu w II linii leczenia u chorych na zaawansowanego RCC. Mediana czasu przeżycia wolnego od

progresji była znamienne większa w populacji chorych leczonych aksytynibem, którzy w ramach pierwszej linii otrzymywali sunitynib [15].

### Ewerolimus

Ewerolimus — pochodna rapamycyny — jest doustnym inhibitorem kinazy mTOR. Lek oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą (RECORD-1) u chorych na zaawansowanego RCC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (sunitynib i/lub sorafenib) [21, 22]. Do badania kwalifikowano chorych, u których do progresji doszło podczas stosowania VEGFR-TKI lub w ciągu pół roku od jego zakończenia. Chorzy wcześniej mogli być poddani zarówno immunoterapii, jak i leczeniu z zastosowaniem bewacyzumabu. W badaniu uczestniczyło 416 chorych, których losowo przydzielano w stosunku 2:1 do grupy leczonej ewerolimusem lub przyjmującej placebo. Zdecydowana większość chorych otrzymywała wcześniej przynajmniej dwie linie leczenia. Mediana czasu trwania terapii wynosiła 141 dni dla ewerolimusu i 60 dni dla placebo. Na podstawie centralnej oceny radiologicznej ustalono medianę czasu do progresji, która dla ewerolimusu wynosiła 4,9 miesiąca vs. 1,9 miesiąca w grupie placebo. Spośród 139 chorych otrzymujących placebo, u których stwierdzono progresję, 106 pacjentów (76,2%) przeniesiono do grupy leczonej ewerolimusem w ramach procedury *cross-over*. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych przyjmujących placebo otrzymujących ewerolimus po progresji wynosiła 5,1 miesiąca. W badaniu RECORD-1 nie odnotowano istotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego chorych leczonych ewerolimusem w porównaniu z placebo — 14,8 vs. 14,4 miesiąca, na co istotny wpływ mogła mieć procedura podania aktywnego leku chorych z progresją w trakcie przyjmowania placebo. Przeprowadzona analiza eliminująca wpływ *cross-over* na czas całkowitego przeżycia wskazała, że w grupie przyjmującej placebo wymieniony wskaźnik wynosiłby 10 miesięcy, gdyby nie zastosowano ewerolimusu po progresji [23]. Ewerolimus wpływa bardzo istotnie (najsilniej ze wszystkich ocenianych dotychczas w leczeniu RCC leków ukierunkowanych molekularnie) na zmniejszenie względnego ryzyka progresji (względna różnica — 67%) u uprzednio intensywnie leczonych chorych (redukcja ryzyka progresji wynosi w przypadku stosowania wcześniej jedynie sunitynibu — 66%, jedynie sorafenibu — 72% lub obu inhibitorów kinaz tyrozynowych — 68%) [22]. Obserwacja ta potwierdza istotną aktywność ewerolimusu u chorych po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych. Obiektywne odpowiedzi kliniczne obserwowano tylko u 1,8% chorych w grupie leczonej ewerolimusem

(odpowiedź częściowa), ale odsetek stabilizacji choroby był 2-krotnie większy u osób otrzymujących lek aktywny (67% vs. 32%), co tłumaczy wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji. Terapia ewerolimusem również opóźniła czas wystąpienia pogorszenia stanu sprawności ogólnej o 10 punktów procentowych według skali Karnofsky'ego [22].

Stosowanie ewerolimusu wiąże się z występowaniem specyficznych zdarzeń niepożądanych, które w badaniu RECORD-1 często prowadziły do czasowego przerwania leczenia. Jednym z typowych działań niepożądanych stosowania ewerolimusu jest nieinfekcyjne zapalenie płuc obserwowane w badaniu III fazy u 14% chorych [24]. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 108 dni. W przypadku nieinfekcyjnego zapalenia płuc o nasileniu przynajmniej 2. stopnia postępowanie polegało na przerwaniu i/lub zredukowaniu dawki ewerolimusu oraz na stosowaniu kortykosteroidów. Skutkiem hamowania aktywności kinazy mTOR (główny regulator metabolizmu wewnątrzkomórkowego) są zaburzenia metaboliczne całego organizmu pod postacią hiperglikemii, hipercholesterolemii oraz hipertriglicydemii. Hiperглиkemię w 3. lub wyższym stopniu nasilenia odnotowano u ponad 15% chorych otrzymujących ewerolimus. Należy również zawsze pamiętać, że pochodne rapamycyny (w tym ewerolimus) są silnymi lekami o działaniu immunosupresyjnym. W badaniu RECORD-1 powikłania infekcyjne obserwowano u 37% chorych leczonych ewerolimusem, w tym u 10 chorych odnotowano 3. stopień nasilenia. W badaniu RECORD-1 w grupie chorych leczonych ewerolimusem stwierdzono 3 zgony spowodowane infekcją grzybiczą lub bakteryjną. Bardzo istotnym faktem, który ma ogromne znaczenie w ocenie efektywności nowych strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu paliatywnym, jest wpływ na jakość życia chorych. W analizach parametrów jakości życia chorych uczestniczących w badaniu RECORD-1 nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami badania [25]. Działania niepożądane ewerolimusu wydają się dobrze scharakteryzowane i w zdecydowanej większości przypadków są dobrze kontrolowane.

## Podsumowanie

Wprowadzenie nowych leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie w ogromnym stopniu wpłynęło na poprawę rokowania chorych na jasnokomórkowego RCC w zaawansowanym stadium. W okresie stosowania immunoterapii (IFN- $\alpha$  lub/i IL-2) — tzn. przed wprowadzeniem do klinicznej praktyki leków ukierunkowanych — mediana czasu przeżycia całkowitego chorych na uogólnionego RCC wynosiła około 11 miesięcy [26, 27]. Obecnie do tych wartości zbliżyły się mediany

oczekiwanego czasu przeżycia wolnego od progresji, a wartości mediany czasu przeżycia całkowitego uległy podwojeniu. Konsekwencją wprowadzenia leków ukierunkowanych molekularnie do rutynowej praktyki klinicznej jest między innymi zwiększająca się wiedza i doświadczenie onkologów dotyczące zarówno mechanizmów działania tych preparatów, jak i spodziewanych działań niepożądanych. Prawidłowy dobór chorych do leczenia oraz lepsze zapobieganie i leczenie działań niepożądanych umożliwiają prowadzenie efektywnego postępowania paliatywnego przy zachowaniu dobrej jakości życia. Pomimo początkowej skuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych praktycznie u wszystkich chorych dochodzi do progresji procesu nowotworowego na skutek aktywacji różnych mechanizmów oporności. Jednym z kluczowych mechanizmów warunkujących oporność na inhibitory wielokinazowe jest niezależna od receptora aktywacja kinazy mTOR spowodowana pobudzeniem wewnątrzkomórkowych szlaków transdukcji sygnału. Wielokrotnie zdarza się, że progresja jest klinicznie bezobjawowa i nie powoduje natychmiastowego pogorszenia stanu ogólnego chorych. W przypadku chorych w dobrym stanie ogólnym, u których stwierdzano odpowiedź na wcześniejsze leczenie, można spodziewać się korzystnych efektów klinicznych zastosowania inhibitora kinazy mTOR — ewerolimusu. Jest to dotychczas jedyny lek o udowodnionym działaniu po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych u chorych na zaawansowanego RCC. Sugestie dotyczące skuteczności inhibitorów wielokinazowych podawanych sekwencyjnie oparte są wyłącznie na retrospektywnych analizach niewielkich grup chorych i nie mogą być wykorzystane do rekomendowania takiego postępowania poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi. Również pojawiające się w formie doniesień zjazdowych informacje o skuteczności wielokinazowych inhibitorów po niepowodzeniu terapii inhibitorem mTOR wymagają prospektywnej weryfikacji klinicznej. Obecnie zastosowanie ewerolimusu może być rekomendowane u chorych na zaawansowanego RCC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych podawanych w pierwszej (sunitynib, pazopanib) i drugiej (po niepowodzeniu immunoterapii) linii leczenia (sorafenib, pazopanib). W przypadku chorych otrzymujących w pierwszej linii temsrolimus brakuje aktualnie jakichkolwiek danych uzasadniających stosowanie leczenia kolejnej linii.

## 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. 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: 6310–6314.

3. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. i wsp. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 454–463.
4. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125–134.
5. 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.
6. Costa L.J., Drabkin H.A. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *Oncologist* 2007; 12: 1404–1415.
7. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma — molecular pathways and therapies. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 185–187.
8. Gitlitz B.J., Figlin R.A. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol. Clin. North Am.* 2003; 30: 589–600.
9. Wysocki P.J., Krzemieniecki K., Drosik K., Potemski P., Żolnierek J., Krzakowski M. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja. *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; 6: 143–152.
10. 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.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3584–3590.
12. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. i wsp. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1061–1068.
13. 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.
14. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3312–3318.
15. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Hutson T.E. Axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: results of the phase 3 AXIS trial. *ASCO* 2011; Abstr. 4503.
16. Wysocki P.J. mTOR in renal cell cancer: modulator of tumor biology and therapeutic target. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2009; 9: 231–241.
17. Sablin M.P., Negrier S., Ravaud A. i wsp. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2009; 182: 29–34.
18. Escudier B., Goupil M.G., Massard C., Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115 (supl. 10): 2321–2326.
19. Di Lorenzo G., Carteni G., Autorio R. i wsp. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4469–4474.
20. Rini B.I., Wilding G., Hudes G. i wsp. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4462–4468.
21. 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.
22. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. i wsp. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256–4265.
23. Korhonen P., Malangone E., Sherman S. i wsp. Overall survival of metastatic renal cell carcinoma patients corrected for crossover using inverse probability of censoring weights and rank-preserving structural failure time models: two analyses from the RECORD-1 trial. *ASCO* 2010.
24. White D.A., Camus P., Endo M. i wsp. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 394–403.
25. Beaumont J.L., Butt Z., Baladi J. i wsp. Patient-reported outcomes in a phase III study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *The Oncologist* 2011 [Epub].
26. Pyrhönen S., Salminen E., Ruutu M. i wsp. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2859–2867.
27. 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.