

Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Czy znajomość biologii molekularnej raka nerki ma już dla onkologa znaczenie praktyczne? Poszukiwanie czynników predykcyjnych dla nowych leków

Has the knowledge of molecular biology of renal cancer already the practical value for an oncologist? The search for predictive factors for new drugs

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry
Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika
ul. Paderewskiego 4, 93-513 Łódź
Tel.: +48 (42) 689 54 31
Faks: +48 (42) 689 54 32
e-mail: piotrpo@mp.pl

STRESZCZENIE

Przez wiele lat raka nerki uznawano za nowotwór niewrażliwy na chemioterapię, a jedyną formą leczenia systemowego o niewielkiej skuteczności pozostawała immunoterapia z zastosowaniem interferonu alfa lub interleukiny 2. Postępy osiągnięte w poznawaniu biologii molekularnej raka nerki i określenie roli utraty czynności genu *VHL* w kancerogenezie i progresji nowotworu dały podstawę do zastosowania u chorych z rozsiewem choroby terapii z użyciem bevacyzumabu, inhibitorów wielokinazowych lub inhibitorów kinazy mTOR. Terapia sunitynibem w porównaniu z interferonem wydłuża czas przeżycia chorych z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka, a temsirolimus ma podobny wpływ na rokowanie u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka. Jednakże jak dotychczas nie znaleziono żadnych molekularnych czynników predykcyjnych dla nowych leków. Okazało się, że szczególnie stężenie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) w surowicy nie ma wartości w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie bevacyzumabem lub inhibitorami wielokinazowymi. Ponieważ jedynie część chorych odnosi rzeczywistą korzyść z zastosowania terapii ukierunkowanej molekularnie, w procesie doboru chorych do leczenia nowymi lekami praktykujący onkolog musi uwzględnić wszystkie dostępne czynniki kliniczne, takie jak: stan sprawności ogólnej, typ histologiczny nowotworu, kategoria ryzyka według Motzera, wiek, wykonanie nefrektomii, miejsce występowania przerzutów oraz współistniejące schorzenia.

Słowa kluczowe: rak nerki, czynniki predykcyjne, bevacyzumab, inhibitory wielokinazowe, inhibitory kinazy mTOR

ABSTRACT

For many years renal cancer has been regarded as a neoplasm refractory to chemotherapy and immunotherapy with interferon α or interleukin 2 remained the only modestly effective form of systemic treatment available. Advances in molecular biology of renal cancer and understanding the role of function loss of *VHL* gene in cancerogenesis and tumour progression gave reason for using therapy with bevacizumab, multi-kinase inhibitors or mTOR kinase inhibitors in disseminated disease. Sunitinib prolongs overall survival when compared with interferon in patients who fulfill criteria of favourable or intermediate risk category, whereas temsirolimus has the same effect in a high risk category. However, so far in renal cancer molecular predictive factors for new drugs have not been recognized. In particular, serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) failed to show any predictive value for treatment with bevacizumab or multikinase inhibitors. As only the minority of treated patients truly benefit from targeted therapy, in the

process of patient selection for novel therapies a practicing oncologist must take into account all available clinical factors like: performance status, histological type, Motzer's risk category, age, history of nephrectomy, sites of metastases, and co-morbidities.

Key words: renal cancer, predictive factors, bevacizumab, multikinase inhibitors, mTOR kinase inhibitors

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 1: 14–20

Wstęp

Raka nerki przez wiele lat uznawano za nowotwór oporny na chemioterapię, a jedynym sposobem leczenia systemowego rozsianej choroby pozostawała immunoterapia z zastosowaniem interferonu alfa lub interleukiny 2. Za nieco skuteczniejszą formę immunoterapii uznawano podawanie dużych dawek interleukiny 2. Lek ten pozwalał na uzyskanie u 14% chorych obiektywnych odpowiedzi, ale jego bardzo duża toksyczność z odsetkiem zgonów z powodu powikłań wynoszącym 4% i koniecznością prowadzenia farmakologicznego wspomaganie czynności układu krążenia uniemożliwiała szersze zastosowanie, mimo że uzyskiwane remisje trwały zwykle wiele miesięcy [1]. Znacznie częściej wykorzystywano mniej toksyczny interferon alfa, który u ponad 10% chorych powodował wystąpienie obiektywnej odpowiedzi i wpływał na wydłużenie czasu przeżycia, zwiększając jego medianę o niemal 4 miesiące w porównaniu z placebo lub medroksyprogesteronem [2, 3]. W związku z tym interferon alfa powszechnie uznano za standardową, choć mało skuteczną terapię w rozsianym raku nerki.

Ze względu na stosunkowo niewielki wpływ immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa na rokowanie starano się zdefiniować czynniki, które mogą pomóc w doborze chorych do leczenia i określić grupę odnoszącą największe korzyści. Na podstawie wyników dwóch prospektywnych badań z losowym doбором chorych wykazano, że wykonanie nefrektomii przed rozpoczęciem immunoterapii interferonem alfa jest ko-

rzystnym czynnikiem predykcyjnym i pozwala na wydłużenie mediany przeżycia chorych o prawie pół roku w porównaniu z osobami, u których nie usunięto guza pierwotnego [4]. Motzer i wsp. dokonali retrospektywnej analizy prognostycznej u chorych leczonych interferonem w ramach badań z losowym doбором chorych i zidentyfikowali pięć czynników klinicznych, które pozwoliły na stworzenie prostej klasyfikacji określającej czas przeżycia chorych [5]. Klasyfikację tę, zwaną obecnie powszechnie skalą Motzera lub klasyfikacją prognostyczną *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), przedstawiono w tabelach 1 i 2. Najprawdopodobniej korzyść z leczenia interferonem alfa odnoszą wyłącznie chorzy znajdujący się w kategorii korzystnego ryzyka według Motzera, zwłaszcza jeśli wcześniej poddano ich nefrektomii [6].

Ponad 80% raków nerki stanowi rak jasnokomórkowy. Najbardziej charakterystyczną aberracją chromosomalną w raku jasnokomórkowym jest utrata heterozygotyczności w obrębie ramienia krótkiego chromosomu 3., a konkretnie tego jego fragmentu, w którym położony jest gen *VHL* [7]. Zaburzenie to występuje u niemal wszystkich chorych na sporadycznego (tj. nie dziedzicznego) raka jasnokomórkowego. Stwierdzono także, że w większości przypadków w pozostałym allelu genu *VHL* dochodzi do wystąpienia mutacji unieczynniających [8]. Te spostrzeżenia, łącznie z obserwacją wskazującą, że u osób z wrodzonym zespołem von Hippel-Lindaua rak jasnokomórkowy nerki występuje bardzo często, dały podstawę do przypuszczeń, że unieczynnienie *VHL* odgrywa istotną rolę w powstawaniu

Tabela 1. Czynniki prognostyczne u chorych leczonych interferonem alfa według Motzera i wsp. [5]

Table 1. Prognostic factors in patients treated with interferon alfa according to Motzer et al. [5]

Czynnik

Stan sprawności według Karnofsky'ego gorszy niż 80%

Stężenie LDH w surowicy ponad 1,5 × większe niż górna granica normy

Stężenie hemoglobiny poniżej normy

Skorygowane stężenie wapnia* w surowicy większe niż 10 mg/dl

Czas od rozpoznania do podjęcia leczenia systemowego krótszy niż rok

LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; *skorygowane stężenie wapnia [mg/dl] = stężenie wapnia całkowitego [mg/dl] — 0,707 × (stężenie albumin [g/dl] — 3,4)

Tabela 2. Kategorie rokownicze u chorych leczonych interferonem alfa według Motzera i wsp. [5]

Table 2. Prognostic categories in patients treated with interferon alfa according to Motzer et al. [5]

Kategoria prognostyczna	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu wolnego od progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1–2	62	5	14
Niekorzystna	3–5	20	2,5	5

tego nowotworu. Ponieważ podstawową funkcją prawidłowego genu *VHL* jest udział w rozkładzie podjednostki alfa czynnika indukującego hipoksję 1 (HIF-1, *hypoxia inducible factor*), zmniejszenie ekspresji *VHL* prowadzi do powstawania aktywnego HIF-1 pomimo nieobecności niedotlenienia i w konsekwencji do nasilenia angiogenezy.

Poznanie tego aspektu biologii molekularnej raka jasnokomórkowego stało się podstawą do podjęcia badań nad skutecznością leków hamujących angiogenezę w tym nowotworze. Wyniki tych prac są powszechnie znane i spowodowały, że bewacyzumab oraz wielokinazowe inhibitory (sunitynib i sorafenib) zarejestrowano w leczeniu chorych na rozsiały raka jasnokomórkowego [9–14].

W innych rzadziej występujących typach histologicznych raka nerki, takich jak rak brodawkowy lub chromofobny, unieczynnienie *VHL* obserwuje się tylko wyjątkowo [7]. W tych typach nowotworu nie stosuje się bewacyzumabu lub wymienionych wyżej dwóch inhibitorów wielokinazowych, ale wykazano, że inny lek ukierunkowany molekularnie — temsyrolimus — prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia chorych [15]. Kinaza mTOR bierze udział w regulacji procesów wzrostu i proliferacji oraz odpowiedzi komórki na niedotlenienie między innymi polegającej na stymulacji angiogenezy [16]. Nie jest zatem zaskakujące, że inhibitory mTOR odznaczają się pewną aktywnością także w raku jasnokomórkowym, w którym angiogeneza jest wybitnie nasiloną [15, 17].

Ogólne zasady terapii systemowej chorych na raka nerki niedawno obszernie omówiono na łamach niniejszego czasopisma [18]. Wprowadzenie terapii ukierunkowanych molekularnie w tej chorobie stanowiło niewątpliwy i znaczący postęp. Pomimo tego uderzająca jest konstatacja, że jedynie niewielka część osób poddawanych terapii odnosi korzyść z zastosowania danego leku. Pojawia się więc pilna potrzeba poszukiwania czynników predykcyjnych pozwalających na precyzyjniejszy dobór chorych do poszczególnych sposobów leczenia. Tego rodzaju czynniki mogą mieć charakter kliniczny, a także — przede wszystkim — molekularny. Niniejsze opracowanie jest przeglądem naj-

ważniejszych doniesień dotyczących nowych leków stosowanych w raku nerki dokonanym pod takim właśnie kątem.

Leczenie pierwszej linii

Bewacyzumab

Istnieją wyniki dwóch podobnych do siebie badań III fazy z losowym doбором chorych, w których oceniono skuteczność bewacyzumabu dołączonego do interferonu w leczeniu pierwszej linii raka jasnokomórkowego nerki [9, 10]. Jedno z nich (AVOREN) prowadzono głównie w Europie, a drugie (CALGB 90206) w Ameryce Północnej. W 2009 roku podczas zjazdu *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) przedstawiono ostateczną analizę dotyczącą przeżycia całkowitego chorych uczestniczących w obydwu badaniach, które było pierwszorzędnym punktem końcowym. Zarówno w badaniu AVOREN, jak i CALGB 90206 nie stwierdzono istotnych różnic pod względem czasu przeżycia całkowitego pomiędzy terapią skojarzoną zawierającą przeciwciało a leczeniem samym interferonem. Późniejszą terapię przeciwnowotworową wykorzystującą głównie inhibitory wielokinazowe stosowano ze zbliżoną częstością, niezależnie od sposobu pierwotnego leczenia. Dlatego nawet uwzględniając prawdopodobny wpływ terapii kolejnych linii na czas przeżycia, ze względu na brak różnic w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badań AVOREN i CALGB 90206 trudno znaleźć uzasadnienie do rekomendowania rutynowego podawania bewacyzumabu chorym na raka nerki.

Pomimo tego dość interesujące są wnioski wynikające z retrospektywnej analizy przeżycia chorych uczestniczących w badaniu AVOREN przeprowadzonej w podgrupach. Przede wszystkim nie zaobserwowano istotnych różnic pod względem skuteczności bewacyzumabu w zależności od wyjściowego stężenia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) w surowicy. Zarysowała się jedynie niewielka tendencja w kierunku występowania lepszego

efektu terapeutycznego u chorych z mniejszym stężeniem VEGF. Jedynym w miarę wiarygodnym klinicznym czynnikiem predykcyjnym był wiek — bewacyzumab poprawiał rokowanie wyłącznie u osób poniżej 65. roku życia. Miejsce występowania przerzutów wydawało się także mieć pewne znaczenie — chorzy z przerzutami do płuc odnosili korzyść z dołączenia bewacyzumabu, z kolei w grupie z przerzutami do wątroby występowała wyraźna tendencja w kierunku skrócenia czasu przeżycia po dołączeniu tego przeciwciała do interferonu [19]. Analiza podgrup badania CALGB 90206 nie pozwoliła z kolei na wyodrębnienie jakichkolwiek użytecznych klinicznych czynników predykcyjnych. Wprawdzie wyraźną korzyść z terapii skojarzonej odnieśli chorzy, u których nie przeprowadzono nefrektomii, ale grupa ta była bardzo mała liczebnie i stanowiła jedynie 15% ogółu chorych włączonych do badania. Nie potwierdzono także spostrzeżeń wynikających z analizy badania AVOREN dotyczących znaczenia predykcyjnego obecności przerzutów do wątroby [20].

Sunitynib

Sunitynib porównano z interferonem w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na raka jasnokomórkowego nerki w badaniu III fazy [11, 12]. Mimo że aż u 1/3 chorych pierwotnie leczonych interferonem po stwierdzeniu progresji stosowano sunitynib jako leczenie kolejnego rzutu, uzyskano znaczącą różnicę pod względem czasu przeżycia całkowitego na korzyść chorych leczonych inhibitorem wielokinazowym. Niestety, retrospektywna analiza podgrup nie wskazała na jakąkolwiek cechę kliniczną, która mogłaby być użyteczna w kwalifikowaniu chorych do terapii sunitynibem. Okazało się, że w analizie wieloczynnikowej dotyczącej wszystkich chorych niedokrwiłość była niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Niemniej jednak przewaga sunitynibu nad interferonem w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego ograniczała się jedynie do grupy osób, u których stężenie hemoglobiny było poniżej normy [12]. Interesujące, że w pierwotnej publikacji, w której przedstawiono wpływ terapii na czas wolny od progresji, skuteczność sunitynibu nie zależała w ogóle od stężenia hemoglobiny [11]. To bardzo zaskakująca obserwacja, ponieważ jak się wydaje sunitynib wydłuża czas przeżycia głównie poprzez opóźnienie progresji i u około 1/3 chorych pozwala na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi bezpośredniej. Podobne wydłużenie czasu do progresji powinno teoretycznie skutkować podobnym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego. U chorych z prawidłowym stężeniem hemoglobiny tak jednak nie jest, jeśli tę retrospektywną analizę traktować jako wiarygodną. Podany przykład może ilustrować trudności, jakie wiążą się z poszukiwaniem klinicznych czynników predykcyjnych terapii ukierun-

kowanych molekularnie, i to jak niekiedy trudno wytłumaczyć przyczyny niektórych obserwacji wynikających z retrospektywnych analiz i właściwie je zinterpretować. Oczywiście nasuwają się tu pewne możliwe wyjaśnienia tego zjawiska, ale obecnie miałyby one charakter wyłącznie spekulatywny. Dotychczas nie ma to zresztą znaczenia praktycznego, ponieważ dopóki nie zostanie potwierdzone spostrzeżenie, zgodnie z którym wprawdzie u chorych z prawidłowym stężeniem hemoglobiny ryzyko progresji jest zmniejszone, jeśli są leczeni sunitynibem, a nie interferonem, jednak ryzyko zgonu nie zmniejsza się u nich w ogóle, trudno brać to pod uwagę w kwalifikacji chorych do terapii. W tej sytuacji jedyną pomocą w tym względzie mogą być ogólne kryteria włączenia chorych do omawianego badania klinicznego.

Sorafenib

Sorafenib porównano z interferonem jedynie w badaniu II fazy z randomizacją obejmującym stosunkowo niewielką liczebnie grupę chorych [21]. Poza lepszą jakością życia i większym odsetkiem chorych w grupie leczonej sorafenibem, u których uzyskano kontrolę choroby, nie stwierdzono różnic pomiędzy tym lekiem a interferonem w odniesieniu do czasu wolnego od progresji. Na podstawie wyników tego badania sorafenib nie może być rekomendowany w terapii pierwszej linii.

Temsirolimus

Opublikowano wyniki badania III fazy z trzema grupami terapeutycznymi, w którym temsirolimus porównano z interferonem oraz z terapią skojarzoną z zastosowaniem tego leku i interferonu [15]. W przeciwieństwie do omawianych wyżej prób klinicznych z użyciem bewacyzumabu lub inhibitorów wielokinazowych chorzy włączani do tego badania spełniali kryteria kategorii niekorzystnego ryzyka i mógł występować u nich inny niż jasnokomórkowy typ histologiczny raka.

Czas przeżycia całkowitego chorych otrzymujących wyłącznie inhibitor kinazy mTOR był znamiennie dłuższy niż pozostałych osób. Przeprowadzona retrospektywna analiza wpływu temsirolimusu na ryzyko zgonu w podgrupach w zależności od różnych czynników klinicznych wskazuje, że korzyść z leczenia inhibitorem mTOR odnieśli jedynie chorzy w wieku poniżej 65 lat, co może być w jakimś stopniu użyteczne w praktyce. Mniejszą skuteczność lek wydawał się mieć u kobiet niż u mężczyzn oraz u osób z prawidłowym lub tylko nieznacznie podwyższonym (do 1,5 raza powyżej górnej granicy normy) stężeniem dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy. Z kolei znaczną korzyść z zastosowania temsirolimusu odnieśli chorzy z innym niż jasnokomórkowy typem no-

wotworu oraz osoby ze znacznie podwyższonym stężeniem LDH w surowicy. Oczywiście wszystkie te czynniki nie spełniają warunków wiarygodnych, użytecznych klinicznie czynników predykcyjnych i muszą być traktowane bardzo ostrożnie, bardziej jako dodatkowe wskazówki pozwalające na dobór chorych niż jako ścisłe kryteria. Przyczyną tego jest retrospektywny charakter samej analizy oraz niekiedy mała liczebność ocenianych podgrup.

Istotna różnica pod względem czasu wolnego od progresji wystąpiła pomiędzy grupą chorych otrzymujących temsyrolimus sam lub w skojarzeniu z interferonem a osobami leczonymi tylko cytokiną, a zatem nie odpowiadała stwierdzonej różnicy w czasie przeżycia całkowitego. Należy zauważyć, że temsyrolimus nie wpływał na istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi obiektywnych w porównaniu z interferonem, co sprawia, że stabilizacja choroby jest najbardziej prawdopodobnym, pożądanym bezpośrednim efektem terapeutycznym.

Leczenie drugiej linii

W praktyce sytuacja taka dotyczy wyłącznie chorych, u których w pierwszej linii zastosowano interferon sam lub w połączeniu z bewacyzumabem albo inhibitor wielokinazowy.

Sorafenib

U chorych leczonych pierwotnie interferonem zastosowanie sorafenibu wydłuża czas wolny od progresji w porównaniu z placebo [13, 14]. Ze względu na osiągnięcie założonej wcześniej różnicy w czasie przeżycia całkowitego między grupami terapeutycznymi po pierwszej analizie etapowej omawianego badania klinicznego umożliwiono wszystkim chorym, którzy pierwotnie otrzymywali placebo, leczenie sorafenibem, co spowodowało stopniowe zanikanie tej różnicy wraz z czasem trwania badania.

U większości chorych włączonych do badania oceniono stężenie VEGF w surowicy i zbadano, czy ma znaczenie prognostyczne lub predykcyjne. W grupie otrzymującej placebo zwiększenie stężenia VEGF było niekorzystnym czynnikiem prognostycznym zarówno w odniesieniu do czasu wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego. Niestety, stężenie VEGF nie miało wartości predykcyjnej i korzyść z leczenia sorafenibem odnosili chorzy niezależnie od wyjściowego stężenia VEGF, chociaż — jak się wydaje — w nieco większym stopniu korzyść ta dotyczyła osób z dużym wyjściowym stężeniem VEGF [14].

Wpływ sorafenibu na ryzyko progresji nie zależał od jakichkolwiek czynników klinicznych [13].

Ewerolimus

Ten doustny inhibitor kinazy mTOR porównano z placebo w leczeniu drugiej linii u chorych wcześniej leczonych inhibitorami wielokinazowymi [17]. W badaniu założono podanie chorym otrzymującym pierwotnie placebo leku aktywnego po stwierdzeniu progresji, co najprawdopodobniej miało wpływ na obserwowany brak różnicy pod względem czasu przeżycia całkowitego pomiędzy grupami. Stwierdzono natomiast znamienne różnicę pod względem czasu wolnego od progresji na korzyść leczonych ewerolimusem. Żadne czynniki kliniczne nie miały znaczenia w przewidywaniu odpowiedzi na lek. Wprawdzie jakość życia była podobna w obu grupach, jednak u osób otrzymujących ewerolimus z dość dużą częstością występowały działania niepożądane, takie jak: zapalenie jamy ustnej, osłabienie i biegunka.

Czym kierować się w wyborze leczenia u chorych na raka nerki?

Najważniejszym czynnikiem klinicznym decydującym w praktyce o wyborze leczenia pierwszej linii u chorego na raka nerki jest stan sprawności ogólnej. Podstawowym warunkiem rozpoczęcia jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowego jest bardzo dobry lub dobry stan sprawności (PS, *performance status*) według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS 0–1). Jedynie w przypadku temsyrolimusu można rozważać podanie leku choremu będącego w średnim stanie (ECOG PS 2), o ile jednocześnie spełnione zostaje kryterium stopnia sprawności 60 lub więcej w skali Karnofsky'ego. Chorzy, których stopień sprawności według Karnofsky'ego określono na 60, nie są wprawdzie zdolni do wykonywania pracy lub do normalnej aktywności i wymagają okresowej opieki, ale są zdolni do samodzielnego zaspokajania większości codziennych potrzeb. Wszystkie osoby będące w gorszym stanie sprawności ogólnej powinny być, niezależnie od okoliczności, kierowane jedynie do starannego leczenia objawowego, a podjęcie u nich systemowej terapii przeciwnowotworowej jest błędem.

Pomimo teoretycznych przesłanek wskazujących na istotną rolę angiogenezy w procesach powstawania i progresji raka nerki dotychczas nie udało się znaleźć molekularnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na terapię antyangiogenną. Pewne nadzieje wiązano z oznaczaniem stężenia VEGF w surowicy, ale okazało się, że czynnik ten nie ma znaczenia w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie bewacyzumabem lub inhibitorami wielokinazowymi. Problematyka dotycząca poszukiwania molekularnych czynników predykcyjnych dotyczy oczywiście nie tylko raka nerki i jest obecnie

jednym z najważniejszych obszarów badawczych onkologii klinicznej o ogromnym potencjalnym znaczeniu praktycznym. Na przykład, niektóre polimorfizmy dotyczące pojedynczych nukleotydów genu *VEGF* już teraz wydają się mieć wartość predykcyjną u chorych na raka piersi leczonych bewacyzumabem [22]. Niemniej jednak, dopóki badania takie nie zostaną uwieńczone sukcesem, obecnie pomocne we właściwym doborze terapii u chorego na raka nerki pozostaje kierowanie się czynnikami klinicznymi, takimi jak: typ histologiczny, kategoria ryzyka według Motzera, fakt przebycia nefrektomii, obecność chorób współistniejących, wiek chorych i inne.

Zasadnicze znaczenie ma typ histologiczny. Skuteczność interferonu, bewacyzumabu czy inhibitorów wielokinazowych wykazano jedynie u chorych z dominującym typem jasnokomórkowym. Jeśli u chorego występuje inny typ histologiczny niż rak jasnokomórkowy, jedynymi opcjami terapeutycznymi pozostają zastosowanie temsyrolimusu lub chemioterapia, ponieważ są doniesienia wskazujące na pewną jej aktywność zwłaszcza w podtypie mięsakowym [23].

U chorych z dominującym typem raka jasnokomórkowego podstawowe znaczenie ma określenie kategorii ryzyka według Motzera. Niestety, skala ta została opracowana dla chorych leczonych interferonem, a nie nowymi lekami. Niemniej jednak i tak jest obecnie jedynym powszechnie akceptowanym i praktycznie używanym systemem pomocnym w kwalifikacji chorych do terapii ukierunkowanych molekularnie.

U osób z grupy korzystnego i pośredniego ryzyka najbardziej godnym polecenia lekiem wydaje się być sunitynib, w przypadku którego wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Interferon z bewacyzumabem jest skuteczniejszy niż sam interferon, chociaż wpływ takiego skojarzenia na czas przeżycia całkowitego nie jest pewny. Wreszcie chorzy zaliczani do korzystnej kategorii prognostycznej mogą też odnieść korzyść z zastosowania samego interferonu. Zarówno w przypadku korzystnej, jak i pośredniej kategorii prognostycznej należy dążyć do wykonania nefrektomii, co poprawia rokowanie u chorych leczonych później interferonem. Nie wiadomo jednak, czy nefrektomia ma takie samo znaczenie u osób leczonych wielokinazowymi inhibitorami. Niemniej jednak, ponieważ niemal u wszystkich chorych włączonych do badania porównującego sunitynib z interferonem wykonano nefrektomię, taki warunek rozpoczęcia terapii ukierunkowanej molekularnie na razie wydaje się być uzasadniony.

U chorych będących w grupie dużego ryzyka według Motzera temsyrolimus wydłuża czas przeżycia. Wcześniejsza nefrektomia nie jest warunkiem koniecznym do rozpoczęcia leczenia.

Niestety, nie zidentyfikowano wiarygodnych czynników klinicznych pozwalających na zawężenie grupy

chorych kwalifikowanych do podania leków ukierunkowanych molekularnie, chociaż w przypadku temsyrolimusu należy z bardzo dużą rezerwą podejść do leczenia osób w podeszłym wieku. W takiej sytuacji pozostaje kierowanie się kryteriami włączenia do badań rejestracyjnych oraz przeciwwskazaniami do podania danego leku, których — zwłaszcza w odniesieniu do bewacyzumabu lub sunitynibu — jest dość dużo. Są nimi na przykład źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, aktywna choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia, zaburzenia krzepnięcia czy obecność białkomoczu. Należy także pamiętać, że do badania rejestracyjnego sunitynib *versus* interferon nie włączano chorych z przerzutami do mózgu, a zatem niezależnie od teoretycznych przesłanek nie udowodniono skuteczności inhibitorów wielokinazowych u pacjentów z rozlewem do mózgu i w praktyce nie powinno się ich w takiej sytuacji stosować. To samo odnosi się do bewacyzumabu.

Kontrowersyjnym zagadnieniem jest rozpoczęcie terapii ukierunkowanej molekularnie u chorych bez mierzalnego ogniska choroby. Taka sytuacja sprawia, że możliwości monitorowania odpowiedzi bezpośredniej stają się bardzo ograniczone. Jednocześnie obecność zmian mierzalnych była warunkiem włączenia do rejestracyjnych badań III fazy, ponieważ jednym z celów tych prób klinicznych była ocena odpowiedzi bezpośredniej. Ten parametr skuteczności leczenia nie jest aż tak istotny w codziennej praktyce klinicznej, w której najważniejszym pożądanym efektem paliatywnej terapii przeciwnowotworowej jest wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych i poprawa jakości ich życia.

Decyzja, czy podjąć terapię drugiej linii u chorego na raka nerki, jest niekiedy bardzo trudna. Niewątpliwie, u osób, które leczono interferonem w pierwszej linii i których stan sprawności ogólnej po stwierdzeniu progresji nadal jest bardzo dobry lub dobry oraz nie występują u nich przeciwwskazania do podawania inhibitorów wielokinazowych, powinno się rozważyć podanie sorafenibu. Z kolei zastosowanie ewerolimusu u chorych wcześniej leczonych inhibitorami wielokinazowymi budzi wątpliwości związane ze stosunkowo niewielką skutecznością leku i dość dużą częstością występowania działań niepożądanych.

Podsumowując, pomimo silnych teoretycznych przesłanek wynikających ze znajomości biologii molekularnej raka nerki wskazujących na skuteczność terapii antyangiogennej w przypadku tego nowotworu, praktyczna użyteczność nowych leków jest dość ograniczona. Trudno oprzeć się wrażeniu, że większość leczonych nie odnosi rzeczywistej korzyści z zastosowania terapii ukierunkowanej molekularnie. Istotne przedłużenie czasu przeżycia dotyczy bowiem tylko części leczonych osób. Przyczynami tego są między innymi

heterogenność biologiczna raka nerki połączona z nieznanymi mechanizmami oporności na nowe leki. Nadzieją na przyszłość jest znalezienie wiarygodnych molekularnych czynników predykcyjnych. Dopóki to nie nastąpi, kwalifikując chorych na raka nerki do leczenia systemowego, należy wnikliwie rozważyć okoliczności przemawiające za wdrożeniem tej terapii oraz uwzględnić wszystkie przeciwwskazania do niej. Takie postępowanie często może uchronić chorych przed nieskutecznym leczeniem mogącym znacząco pogorszyć jakość ich życia.

Część informacji zawartych w niniejszym artykule przedstawiono podczas prezentacji wygłoszonej przez autora na konferencji „Biologia molekularna nowotworów w praktyce klinicznej”, która odbyła się w Warszawie w dniach 4–5 grudnia 2009 r.

Piśmiennictwo

1. Fyfe G., Fisher R.I., Rosenberg S.A., Szoln M., Parkinson D.R., Louie A.C. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 688–696.
2. 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.
3. Coppin C., Porzolt F., Awa A., Kumpf J., Coldman A., Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 1: CD001425.
4. 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.
5. 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.
6. Negrier S., Perol D., Ravaud A. i wsp. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 110: 2468–2477.
7. Sükösd F., Kuroda N., Beothe T., Kaur A.P., Kovacs G. Deletion of chromosome 3p14.2-p25 involving the *VHL* and *FHIT* genes in conventional renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2003; 63: 455–457.
8. Gnarr J.R., Tory K., Weng Y. i wsp. Mutations of the *VHL* tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat. Genet.* 1994; 7: 85–90.
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. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. i wsp. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5422–5428.
11. 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.
12. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3584–3590.
13. 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.
14. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3312–3318.
15. 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.
16. Hudes G.R. Targeting mTOR in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115 (supl. 10): 2313–2320.
17. 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.
18. Wysocki P., Krzemieniecki K., Drosik K., Potemski P., Żolnierk J., Krzakowski M. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5: 181–188.
19. 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). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl. 15S): abstr. 5020.
20. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J. i wsp. Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl. 18S): abstr. LBA5019.
21. Escudier B., Szczylik C., Hutson T.E. i wsp. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 27: 1280–1289.
22. Schneider B.P., Wang M., Radovich M. i wsp. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4672–4678.
23. Haas N., Manola J., Pins M. i wsp. ECOG 8802: Phase II trial of doxorubicin (Dox) and gemcitabine (Gem) in metastatic renal cell carcinoma (RCC) with sarcomatoid features. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl. 15S): abstr. 5038.