

**Piotr Wysocki<sup>1</sup>, Krzysztof Krzemieniecki<sup>2</sup>, Kazimierz Drosik<sup>3</sup>, Piotr Potemski<sup>4</sup>,  
Jakub Żołnierek<sup>5</sup>, Maciej Krzakowski<sup>6</sup>**<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu<sup>2</sup>Uniwersytet Jagielloński w Krakowie<sup>3</sup>Opolskie Centrum Onkologii w Opolu<sup>4</sup>Uniwersytet Medyczny w Łodzi<sup>5</sup>Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie<sup>6</sup>Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

# Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego

Current options in the management of advanced renal-cell carcinoma

**Adres do korespondencji:**Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Rentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl**STRESZCZENIE**

U około 30% chorych na raka nerkowokomórkowego w chwili rozpoznania występują przerzuty, a u niemal 40% chorych z początkowo lokalnym zaawansowaniem choroby dochodzi do uogólnienia. Dotychczas nie ustalono optymalnego postępowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym, a trudność — przynajmniej w części — wiąże się z różnymi rokowaniami chorych klasyfikowanych w zależności od prognostycznych kategorii. Paliatywne interwencje chirurgiczne — nefrektomia i/lub wycięcie przerzutów — mogą być użyteczne w wielu sytuacjach klinicznych. Zaawansowany rak nerkowokomórkowy jest oporny na leki cytotoksyczne i hormonalne, korzyści z immunoterapii (interferon  $\alpha$  i/lub interleukina 2) są umiarkowane, a cytokiny mogą być użyteczne w podgrupie chorych, u których rokowanie jest korzystne (niskie ryzyko). Na podstawie obecnie dostępnego stanu wiedzy sunitynib lub bewacyzumab z interferonem  $\alpha$  można rozważyć w ramach pierwszej linii leczenia chorych z grupy korzystnego i pośredniego rokowania (niskie i pośrednie ryzyko). Temsrolimus zaleca się w ramach wstępnego leczenia chorych z grupy niekorzystnego rokowania (wysokie ryzyko). Obecny stan wiedzy wskazuje na możliwość stosowania sorafenibu w przypadku oporności na cytokiny. Ewerolimus jest lekiem aktywnym u chorych z progresją w czasie stosowania wielokinazowych inhibitorów (sunitynibu i/lub sorafenibu). Celem przedstawionych opinii jest interpretacja i łączna ocena wyników prospektywnych badań klinicznych. Przedstawione opinie nie odnoszą się do wszystkich chorych i powinny być indywidualnie dostosowywane.

**Słowa kluczowe:** rak nerkowokomórkowy, zaawansowane stadium, paliatywne leczenie, immunoterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie

**ABSTRACT**

Approximately 30% of patients with renal-cell carcinoma (RCC) have metastases at diagnosis, and 40% of patients with initially localised disease develop dissemination. There is no consensus on the optimal management of advanced RCC and complication is due — at least in part — to different outcomes of patients classified based on prognostic category. Palliative surgical interventions — nephrectomy or/and resection of metastases may play a role in many clinical situations. Advanced RCC is resistant to cytotoxic and hormonal therapy, whereas the benefit of immunotherapy (interferon  $\alpha$  or/and interleukin 2) is modest and cytokines may be helpful for a subgroup of patients with favourable prognosis (low risk). Based on the available evidence, the use of either sunitinib or bevacizumab with interferon  $\alpha$  could be considered in the first-line treatment for patients with favourable and intermediate prognosis (low and intermediate risk).

Temsirolimus is recommended for the initial treatment of patients with unfavourable prognosis (high risk). Current evidence indicates sorafenib in cytokine refractory disease. Everolimus is an active agent in patients with progression on multikinase inhibitors (sunitinib and/or sorafenib). The following expert opinions aim to interpret and integrate the data from prospective clinical trials. Opinions presented do not apply to all patients and each should be adapted individually.

**Key words:** renal-cell carcinoma, advanced stage, palliative treatment, immunotherapy, molecular targeted therapy

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 5: 181–188

## Wstęp

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

W chwili rozpoznania mogą występować objawy miejscowe (np. ból w okolicy lędźwiowej lub krwinkomocz), a w części przypadków nowotwór wykrywa się przypadkowo w trakcie diagnostyki z innych przyczyn. U około 30% chorych w chwili rozpoznania występują przerzuty odległe, a również u około 30% chorych dochodzi do uogólnienia po pierwotnym leczeniu chirurgicznym o założeniu doszczętnym. Ryzyko nawrotu zależy od zaawansowania pierwotnego (guz i węzły chłonne), histologicznego typu raka oraz obecności naciekania naczyń. W stadium zaawansowanym niekorzystne rokowanie zależy od występowania kilku czynników klinicznych i laboratoryjnych oraz dotyczy chorych z przerzutami wielonarządowymi [2] — w praktyce stosuje się klasyfikację według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), która uwzględnia 5 czynników (upośledzony stan ogólnej sprawności, obniżenie stężenia hemoglobiny, podwyższenie aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego, podwyższenie stężenia wapnia i krótki czas od rozpoznania nowotworu do wystąpienia nawrotu choroby) i w zależności od ich liczby wyróżnia 3 kategorie prognostyczne (rokowanie korzystne, pośrednie, niekorzystne) [3].

Średnie przeżycie chorych na uogólnionego RCC 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]. Występowanie u części chorych powolnego przebiegu choroby uzasadnia ostrożną interpretację wyników badań ze względu na istotny wpływ składu ocenianych grup.

Pod względem morfologicznym RCC jest nowotworem zróżnicowanym — najczęściej (około 80%) rozpoznaje się raka jasnokomórkowego, a pozostałe 20% stanowią inne typy histologiczne (brodawczakowaty, chromofobny oraz z cewek zbiorczych). Rak jasnokomórkowy w 55–70% przypadkach wiąże się z inaktyw-

wacją supresorowego genu von Hippel-Lindau (*VHL*) [5], co powoduje nadekspresję czynników indukowanych hipoksją (HIF, *hypoxia-inducible factor*) typu 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) i 2 $\alpha$  (HIF2 $\alpha$ ) oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i płytkowo-pochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*). Wymienione czynniki mają zasadnicze znaczenie w rozwoju RCC oraz angiogenezie aktywowanej w drodze pobudzenia szlaków PI3K/AKT/mTOR oraz Raf/MEK/ERK [6]. U większości chorych obserwuje się aktywację szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*), która powoduje zwiększoną proliferację i progresję nowotworu [7].

Skuteczność immunoterapii (interleukina 2 i/lub interferon  $\alpha$ ) — do niedawna jedynej metody leczenia zaawansowanego RCC — jest niewielka [8]. Wartościowym postępowaniem jest wycięcie przerzutów oraz wykonanie nefrektomii, której wykonanie w stadium uogólnienia prowadzi do podwojenia czasu przeżycia [9]. W ostatnich latach przedstawiono wyniki badań, które rozszerzyły możliwości leczenia chorych na zaawansowanego RCC z wykorzystaniem hamowania angiogenezy (drobnocząsteczkowe inhibitory wielokinazowe — sunitinib i sorafenib oraz monoklonalne przeciwciało — bewacyzumab) oraz szlaku mTOR (temsirolimus i ewerolimus). Charakter działania wymienionych leków powoduje potrzebę przewartościowania systemu oceny odpowiedzi na leczenie w celu dokładnego określenia rzeczywistych korzyści klinicznych, ponieważ w następstwie stosowania wymienionych leków najczęściej dochodzi jedynie do stabilizacji zmian chorobowych. Wymienione leki obecnie nie pozwalają na znaczące wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych, co uzasadnia próby sekwencyjnego lub łącznego ich stosowania [10, 11].

W przypadku nowych leków podejmuje się próby określenia predykcyjnych czynników w celu wyboru właściwego leczenia. Istotnym zagadnieniem jest odmienny profil niepożądanych działań w przebiegu stosowania leków ukierunkowanych molekularnie oraz konieczność nadzorowania przebiegu leczenia i znajomości postępowania w przypadku powikłań. W przyszłości wartościowa może być ocena biomarkerów w materiale pobieranym z pierwotnego guza przed leczeniem systemowym oraz po leczeniu u chorych z pierwotnie uogólnio-

nym nowotworem. Rozpoczęto również badania nad adiuwantowym wykorzystaniem nowych leków u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu lub uogólnienia RCC.

Niezależnie od dynamicznego rozwoju wiedzy na temat leczenia RCC wciąż istnieje wiele nierozwiązanych problemów w zakresie biologii nowotworu oraz sposobu określenia najlepszego postępowania.

Obecne opracowanie zawiera analizę stanu wiedzy na temat farmakologicznego leczenia zaawansowanego RCC i zostało przygotowane na podstawie przeglądu piśmiennictwa. Ze względu na przewagę chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka w dotychczasowych badaniach opracowanie odnosi się wyłącznie do wspomnianego typu histologicznego nowotworu (analiza wartości leczenia innych typów histologicznych zostanie omówiona w odrębnym opracowaniu). Przedstawione wnioski nie powinny stanowić wyłącznej podstawy do podejmowania indywidualnych decyzji, które muszą również uwzględniać uwarunkowania organizacyjne i możliwości finansowe poszczególnych jednostek systemu ochrony zdrowia.

## **Pierwsza linia leczenia — kategoria korzystnego rokowania**

Najważniejszym wskaźnikiem skuteczności postępowania u chorych na nowotwór złośliwy w stadium uogólnienia jest czas przeżycia całkowitego, który zależy od skuteczności i momentu rozpoczęcia leczenia oraz wartości i długości przerw między kolejnymi liniami leczenia. Fakt stwierdzenia przerzutów nie może być jedynym uzasadnieniem dla podjęcia leczenia — szczególnie u chorych na zaawansowanego RCC bez niekorzystnych czynników rokowniczych z uogólnieniem po kilku latach od wykonania nefrektomii należy rozważyć możliwość obserwacji w celu określenia dynamiki choroby i rozpoczynanie leczenia dopiero w przypadku stwierdzenia wyraźnej progresji, przy czym w pierwszej kolejności należy ocenić możliwość resekcji (systemowe leczenie po wykluczeniu możliwości wycięcia).

W systemowym leczeniu chorych, u których rokowanie jest korzystne, teoretycznie można rozważać stosowanie cytokin oraz leków ukierunkowanych molekularnie (sunitynib, bewacyzumab z interferonem  $\alpha$  oraz sorafenib).

### Cytokiny

Zastosowanie interleukiny 2 w wysokich dawkach oraz interferonu  $\alpha$  prowadzi do uzyskania obiektywnych odpowiedzi u około 15% chorych, przy czym długotrwałe odpowiedzi całkowite występują w przypadku leczenia interleukiną — około 6% [12–14]. Leczenie interferonem wydłuża czas przeżycia w porówna-

niu z leczeniem medroksyprogesteronem [15]. Wymieniony wskaźnik nie różni się w przypadku stosowania interferonu, interleukiny oraz obu leków i mediana jest o niespełna 4 miesiące dłuższa w porównaniu z chorymi, u których nie zastosowano immunoterapii [16]. W przypadku sekwencyjnego stosowania cytokin mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 19 i 18 miesięcy (pierwsze leczenie — interleukina lub interferon), natomiast podczas ich jednoczesnego zastosowania — 17 miesięcy [17]. Z tego względu u chorych, u których rokowanie jest korzystne, można rozważać zastosowanie cytokin w pierwszej linii leczenia, przy czym należy pamiętać o istotnych działaniach niepożądanych immunoterapii (szczególnie interleukiny w wysokich dawkach).

### Sunitynib

Porównania sunitynibu i interferonu w ramach pierwszej linii dokonano w badaniu III fazy z udziałem 750 chorych należących w większości do kategorii korzystnego lub pośredniego rokowania. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była znamiennej dłuższa w przypadku sunitynibu (11 vs. 5 miesięcy), co odpowiadało zmniejszeniu ryzyka wystąpienia progresji o 58%. Znamienne przewagę sunitynibu stwierdzono również pod względem wskaźników jakości życia, a analiza skuteczności wobec czynników ryzyka wykazała istotną przewagę sunitynibu u chorych z grup korzystnego i pośredniego rokowania (grupa niekorzystnego rokowania stanowiła zaledwie około 7% i ocena wspomnianej zależności nie była wiarygodna) [18]. Analiza czasu przeżycia całkowitego wykazała wyraźną różnicę na korzyść leczenia sunitynibem w porównaniu z interferonem (odpowiednio — 26 i 22 miesiące), która osiągnęła poziom znamienności po wyłączeniu z oceny chorych otrzymujących sunitynib po wystąpieniu progresji w czasie stosowania interferonu [19]. Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego stwierdzono również w retrospektywnej analizie populacyjnej przeprowadzonej w Kanadzie [20].

### Bewacyzumab

W badaniach europejskim (649 chorych) [21] i amerykańskim (732 chorych) [22] porównano wartość bewacyzumabu stosowanego łącznie z interferonem wobec interferonu i placebo — mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w cytowanych badaniach wynosiły odpowiednio 10 vs. 5 miesięcy oraz 8 vs. 5 miesięcy, ale porównanie czasu przeżycia całkowitego (główny cel badania) nie zostało dotychczas przedstawione w pełnej publikacji. Chorzy, u których rokowanie było korzystne i pośrednie, stanowili odpowiednio około 30% i 60% ocenianej populacji — obniżenie ryzyka zgonu w obu grupach było porównywalne (odpowiednio

— 31% i 26%). Niepożądane działania były częstsze i bardziej nasilone u chorych otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem (szczególnie — epizody nadciśnienia, krwawień i białkomoczu oraz zespół zmęczenia), a w badaniu nie zakładano oceny jakości życia chorych. Zmniejszenie dawki interferonu u chorych z niepożądanymi objawami prowadziło do poprawy tolerancji leczenia bez negatywnego wpływu na jego skuteczność. Dotychczas nie opublikowano wyników badania z porównaniem sunitynibu oraz bewacyzumabu i interferonu.

### Sorafenib

Badanie II fazy z randomizacją [23] z udziałem chorych należących do kategorii korzystnego i pośredniego rokowania wykazało niemal identyczną medianę czasu wolnego od progresji dla sorafenibu i interferonu w pierwszej linii leczenia, ale wskaźniki jakości życia były bardziej korzystne dla sorafenibu.

### Wnioski

U chorych na jasnokomórkowego RCC w stadium zaawansowanym, którzy należą do kategorii korzystnego rokowania, w pierwszej linii leczenia można rozważać zastosowanie sunitynibu lub bewacyzumabu z interferonem oraz wyłącznej immunoterapii. Sorafenib może być zalecany jedynie u chorych, u których stosowanie wymienionych wyżej leków jest przeciwwskazane. Ostateczna decyzja powinna uwzględniać łączny wpływ kolejnych linii leczenia oraz ryzyko niepożądanych działań.

## Pierwsza linia leczenia — kategoria pośredniego rokowania

Zaawansowanie i dynamika nowotworu u chorych na RCC z kategorii pośredniego rokowania uzasadnia niezwłoczne podejmowanie leczenia. Immunoterapia, która przez wiele lat stanowiła jedyną metodę postępowania w omawianej grupie chorych, charakteryzuje się niewielką skutecznością przy znacznej toksyczności w związku z ograniczonymi możliwościami aktywacji przeciwnowotworowych mechanizmów immunologicznych w organizmie chorego z zaawansowanym RCC (immunosupresja systemowa proporcjonalna do zaawansowania nowotworu). Z tego powodu immunoterapię można rozważać jedynie w grupie chorych, u których rokowanie jest korzystne [24].

W ramach pierwszej linii leczenia chorych z pośrednim rokowaniem wartościowe mogą być leki ukierunkowane molekularnie — sunitynib, bewacyzumab z interferonem oraz sorafenib.

### Sunitynib

Analiza piśmiennictwa wskazuje, że lekiem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC z grupy pośredniego rokowania jest sunitynib. W badaniu III fazy porównującym sunitynib i interferon u chorych z obecnością 1–2 czynników ryzyka według MSKCC stwierdzono znamienne przewagę sunitynibu (różnica około 7 miesięcy) [18], a różnica w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego wyniosła około 4 miesiące (odpowiednio — 26 i 22 miesiące) i była znamienne jedynie po wykluczeniu z analizy chorych otrzymujących sunitynib w przypadku progresji choroby podczas stosowania interferonu [19]. U chorych z grupy pośredniego ryzyka otrzymujących sunitynib odnotowano wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych w porównaniu z interferonem (39% vs. 8%), a prawdopodobieństwo uzyskania 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji było wyższe w przypadku chorych, u których stan sprawności był bardzo dobry, stężenie wapnia prawidłowe, a nefrektomię wykonano przynajmniej 12 miesięcy przed wystąpieniem nawrotu [19].

Analiza wyników tak zwanych badań rozszerzonego dostępu wskazuje, że sunitynib cechuje właściwość penetracji przez barierę krew–mózg (mediana czasu całkowitej odpowiedzi zmian w mózgu — około 21 miesięcy) [25]. Wspomniana cecha jest typowa dla drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz, czym odróżnia je od monoklonalnych przeciwciał (np. bewacyzumab). Zdecydowana większość chorych na RCC z przerzutami w mózgu należy do grupy pośredniego lub niekorzystnego rokowania, ponieważ przerzuty o tym umiejscowieniu występują zazwyczaj w przypadku rozsiewu w innych narządach.

### Bewacyzumab

Bewacyzumab stosowany łącznie z interferonem stanowi alternatywną metodę w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC należących do grupy pośredniego rokowania. W badaniu AVOREN [21] zastosowanie bewacyzumabu i interferonu u chorych, u których rokowanie jest pośrednie, spowodowało znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (10 vs. 5 miesięcy), a różnica była liczbowo bardzo podobna w porównaniu z odnotowaną u chorych z grupy korzystnego rokowania (odpowiednio — 13 i 8 miesięcy). W ramach pełnej publikacji nie przedstawiono wyników, które potwierdzają znamienny wpływ leczenia z udziałem bewacyzumabu na czas przeżycia całkowitego.

W analogicznym badaniu amerykańskim [22] również wykazano znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji chorych z grupy pośredniego rokowania pod wpływem bewacyzumabu z inter-



feronem w porównaniu z wyłącznym stosowaniem immunoterapii (8 vs. 5 miesięcy).

Mechanizm przeciwnowotworowego działania bewacyzumabu wynika z hamowania angiogenezy indukowanej przez VEGF oraz korzystnego wpływu na układ immunologiczny, którego czynność jest zaburzona w związku z wysokim stężeniem wspomnianego czynnika (np. upośledzenie procesu dojrzewania komórek dendrytycznych oraz aktywacji i proliferacji limfocytów T) [26, 27] — efekt bewacyzumabu stosowanego łącznie z interferonem polega na działaniu antyangiogennym i immunomodulującym [28], a zastosowanie wspomnianej metody wydaje się być bardziej uzasadnione w pierwszej linii leczenia chorych z grupy korzystnego rokowania. Ograniczenie dla stosowania bewacyzumabu u chorych, u których rokowanie jest pośrednie, wynika również z charakterystyki niepożądanych działań, które mogą stanowić większy problem kliniczny u pacjentów, u których występują negatywne czynniki prognostyczne.

### Sorafenib

Mechanizm biologicznego działania sorafenibu jest podobny do mechanizmu działania sunitynibu. Dotychczas obu leków nie porównywano bezpośrednio, ale pośrednia analiza wyników badań z interferonem w grupie kontrolnej wskazuje na mniejszą wartość kliniczną sorafenibu [18, 19, 23].

W badaniu II fazy z losowym doбором chorych, którego celem było porównanie sorafenibu i interferonu w ramach pierwszej linii leczenia chorych z uogólnionym RCC, nie odnotowano różnic w zakresie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitego niezależnie od grupy prognostycznej (niskie lub pośrednie ryzyko) [23].

Sorafenib wykazuje zdolność przenikania przez barierę krew–mózg, co może uzasadniać skuteczność w leczeniu chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym. Wartości sorafenibu we wspomnianej sytuacji nie została oceniona prospektywnie, a dotychczasowe obserwacje pochodzą jedynie z analizy wyników tak zwanego programu rozszerzonego dostępu oraz retrospektywnych ocen.

Sorafenib posiada odmienny profil toksyczności w porównaniu z sunitynibem, co można wykorzystać w praktyce podczas doboru chorych do leczenia. Wydaje się, że sorafenib może być wartościową alternatywą w ramach pierwszej linii leczenia chorych ze szczególnymi cechami klinicznymi (podeszły wiek i/lub umiarkowana niewydolność układu sercowo-naczyniowego) [29, 30].

### Wnioski

Obecny stan wiedzy wskazuje, że w ramach pierwszej linii leczenia chorych na jasnokomórkowego RCC

o pośrednim rokowaniu najbardziej uzasadnione jest stosowanie sunitynibu. Alternatywą może być stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z interferonem, aczkolwiek wspomniane leczenie jest bardziej uzasadnione w przypadku grupy chorych, u których rokowanie jest korzystne. W przypadku przeciwwskazań do stosowania wymienionych leków możliwe jest leczenie sorafenibem.

## Pierwsza linia leczenia — kategoria niekorzystnego rokowania

Postępowanie u chorych na RCC z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi ma charakter paliatywny, ponieważ mediana czasu przeżycia całkowitego chorych przed wprowadzeniem nowych leków wynosiła zaledwie około 4 miesiące. Immunoterapia nie stanowi wartościowego leczenia w omawianej kategorii chorych, a w rutynowym postępowaniu można jedynie rozważyć stosowanie temsyrolimusu (rola innego inhibitora mTOR — ewerolimusu — u chorych z grupy niekorzystnego rokowania nie została ustalona).

### Temsyrolimus

Wartość temsyrolimusu u chorych z grupy niekorzystnego rokowania udokumentowano wynikami badania III fazy [11]. W badaniu zakładano porównanie z interferonem oraz połączeniem obu leków u chorych z niekorzystnym rokowaniem (przynajmniej 3 negatywne czynniki prognostyczne według MSKCC), ale ostatecznie u 26% chorych ustalono kategorię pośredniego rokowania. W zakresie głównego celu badania — mediany czasu przeżycia całkowitego — uzyskano znamienne przewagę temsyrolimusu wobec interferonu i obu leków łącznie (odpowiednio — 11, 7 i 8 miesięcy). Wskaźniki obiektywnych odpowiedzi nie różniły się, ale stabilizację choroby stwierdzono u znacznie większego odsetka chorych otrzymujących temsyrolimus. Leczenie temsyrolimusem było ogólnie lepiej tolerowane. Retrospektywna analiza podgrup wykazała, że korzystny wpływ temsyrolimusu był szczególnie wyraźny w grupie mężczyzn, a także u chorych poniżej 65. roku życia oraz w przypadku obecności niekorzystnych czynników prognostycznych (stan sprawności poniżej 70, podwyższona aktywnością dehydrogenazy mleczanowej w surowicy i histologiczny typ raka inny niż jasnokomórkowy).

### Inne leki

Informacje na temat sunitynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia chorych na RCC, u których rokowanie jest niekorzystne, mają ograniczoną wartość

naukową, ponieważ pochodzą z analizy wyników programu rozszerzonego dostępu [20, 31] lub są oparte na ocenie niewielkiego odsetka (6%) ogólnej populacji chorych w badaniu III fazy [18] — w przypadku obu badań mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła około 4 miesiące.

Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z interferonem w badaniu AVOREN [21] pozwoliło uzyskać u chorych z grupy niekorzystnego rokowania (poniżej 10% ogólnej populacji) około 2-miesięczne przeżycie wolne od progresji.

## Wnioski

Uzyskanie znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego uzasadnia stosowanie temsrolimusu u chorych na jasnokomórkowego RCC z grupy niekorzystnego rokowania. Poziom uzasadnienia dla stosowania sunitynibu i innych leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii (interferon i/lub interleukina) jest niewystarczający.

## Druga linia leczenia

Do niedawna możliwości drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC były ograniczone, a próby użycia chemioterapii po wcześniejszym stosowaniu cytokin nie miały racjonalnego uzasadnienia (brak przekonującej aktywności leków cytotoksycznych). Wprowadzenie inhibitorów wielokinazowych (sorafenib) oraz mTOR (ewerolimus) przyniosło zmianę wytycznych i obecnie wymienione leki można rozważać w ramach drugiej linii leczenia (informacje na temat wartości sunitynibu w ramach drugiej linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu cytokin lub bewacyzumabu pochodzą jedynie z badań bez losowego doboru chorych).

### Sorafenib

Najbardziej wiarygodne informacje — wyniki badania III fazy (TARGET) — potwierdzają skuteczność sorafenibu [4, 31]. W cytowanym badaniu u chorych w większości (80%) otrzymujących 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% chorych) — znamienne wpływy sorafenibu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego obserwowano jeszcze 6 miesięcy po wprowadzeniu możliwo-

ści otrzymania aktywnego leku, ale w końcowej analizie (16 miesięcy) nie odnotowano istotnych różnic [31]. W badaniu nie porównano jakości życia chorych, a ocena tolerancji wykazała znacznie częstsze występowanie niepożądanych objawów u pacjentów otrzymujących sorafenib [4]. Wprawdzie większe stężenie VEGF w surowicy było niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, jednak nie wykazano jego roli predykcyjnej [31].

### Ewerolimus

Ze względu na szersze stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych w pierwszej linii leczenia RCC oraz wykazanie aktywności temsrolimusu u chorych wcześniej leczonych sunitynibem lub sorafenibem podjęto próbę zastosowania innego inhibitora mTOR, jakim jest ewerolimus.

W badaniu III fazy porównano ewerolimus i placebo w ramach drugiej linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu wielokinazowych inhibitorów, cytokin lub bewacyzumabu [32]. Stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji pod wpływem zastosowania ewerolimusu, ale mediana wynosiła zaledwie 4 miesiące (placebo — 2 miesiące) i nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego. Wprawdzie tylko u 1% chorych w grupie leczonej ewerolimusem uzyskano częściową remisję, ale odsetek stabilizacji choroby trwających przynajmniej 56 dni był 2-krotnie większy u osób aktywnie leczonych (63% vs. 32%) i tłumaczy wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji. U znacznej części chorych z grupy przyjmującej placebo zastosowano ewerolimus w chwili wystąpienia progresji choroby, co może wyjaśniać brak różnicy w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Stosowanie ewerolimusu wiązało się z niepożądanymi działaniami (najczęściej były to zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, wysypka i zmęczenie), ale nie wykazano istotnych różnic pod względem wskaźników jakości życia chorych.

Jedynie około 10% chorych włączonych do cytowanego badania otrzymywało wcześniej bewacyzumab i wspomnianej podgrupy nie poddano odrębnej analizie. W związku z tym nie należy w dosłowny sposób odczytywać zapisu rejestracyjnego dla ewerolimusu, który sugeruje stosowanie tego leku również po niepowodzeniu leczenia z udziałem bewacyzumabu i interferonu, ponieważ nie ma naukowych podstaw do wspomnianego postępowania.

### Inhibitory kinaz tyrozynowych stosowane sekwencyjnie

Sekwencyjne stosowanie sunitynibu i sorafenibu jest przedmiotem kontrowersji. Ukazały się wprawdzie doniesienia sugerujące nieobecność krzyżowej

oporności obu leków (zwłaszcza sekwencja sorafenib–sunitynib), ale informacje pochodzą z opisu stosunkowo niewielkich liczebnie grup chorych otrzymujących kolejno oba inhibitory [33] lub retrospektywnych kalkulacji czasu przeżycia wolnego od progresji potencjalnie związanego z sekwencyjnym leczeniem (zsumowanie median uzyskanych w różnych badaniach z użyciem sunitynibu i sorafenibu) [34]. Wspomniane obserwacje nie stanowią podstawy do podejmowania decyzji klinicznych.

Szersze wskazania do stosowania sunitynibu w pierwszej linii leczenia wskazują na konieczność oceny celowości stosowania sorafenibu po wcześniejszym leczeniu sunitynibem. Oczekuje się publikacji wyników badania, które jest obecnie prowadzone i zakłada porównanie sekwencji „sunitynib–sorafenib” wobec „sorafenib–sunitynib”.

Wyniki badania II fazy z udziałem 52 chorych opornych na sunitynib [35] 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 16 i 32 tygodnie. Wbrew oczekiwaniom nie stwierdzono większej aktywności sorafenibu u chorych, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na sunitynib — nieliczne obserwowane częściowe remisje występowały zarówno u chorych z pierwotną wrażliwością, jak i pierwotnie opornych 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 — nowym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów typu 1–3 dla VEGF — u chorych leczonych wcześniej sorafenibem [36]. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 23% chorych, a mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego wyniosły odpowiednio 7 i 14 miesięcy. Wartości aksytynibu w drugiej linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu sunitynibu dotychczas nie oceniono.

## Wnioski

U chorych na raka jasnokomórkowego nerki, u których w pierwszej linii leczenia stosowano cytokiny i pozostających w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej mimo progresji choroby, zdecydowanie należy rozważyć podjęcie leczenia sorafenibem. Wprawdzie ewerolimus znamienne wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji u chorych wcześniej otrzymujących sunitynib lub sorafenib, jednak rzeczywista korzyść kliniczna jest bardzo niewielka. Sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz obecnie nie znajduje uzasadnienia w praktyce klinicznej.

## Podsumowanie

Wprowadzenie nowych leków o działaniu skierowanym na molekularne cele poprawiło rokowanie chorych na jasnokomórkowego raka w stadium zaawansowanym. W okresie stosowania immunoterapii (interferon  $\alpha$  lub/i interleukina 2), czyli przed wprowadzeniem do klinicznej praktyki leków ukierunkowanych, mediana czasu przeżycia całkowitego chorych na uogólnionego RCC wynosiła około 12–14 miesięcy. Obecnie wartościom tym odpowiada mediana oczekiwanego czasu przeżycia wolnego od progresji, a wartości mediany czasu przeżycia całkowitego uległy podwojeniu. Z tego powodu nowe leki zastępują lub w niektórych przypadkach uzupełniają immunoterapię, która stanowi metodę starszą i niedoskonałą. Sunitynib i sorafenib, bewacyzumab oraz temsyrolimus i ewerolimus uzyskały rejestrację w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC w Stanach Zjednoczonych i Europie.

Wiedza na temat możliwości leczenia chorych na zaawansowanego RCC ulega ciągłym zmianom, co wymaga stałego śledzenia wyników badań oraz zaleceń postępowania. Celem obecnego opracowania było skróte przedstawienie obecnego stanu wiedzy i wskazanie uzasadnionych zastosowań nowych leków w jasnokomórkowym RCC, który stanowi około 80% wszystkich pierwotnych nowotworów nerki. W opracowaniu przyjęto podział według prognostycznych kategorii według MSKCC (korzystne, pośrednie i niekorzystne) i kolejności leczenia (pierwsza i druga linia). Należy podkreślić, że prognostyczne kryteria według MSKCC zostały stworzone w okresie stosowania immunoterapii i chemioterapii, a ich wykorzystanie wobec możliwości stosowania leków o odmiennych mechanizmach przeciwnowotworowego działania i zdecydowanie wyższej skuteczności może nie być właściwe. Wydaje się, że konieczne jest opracowanie nowych kryteriów prognostycznych na podstawie czynników demograficzno-klinicznych oraz — w przyszłości — również genetycznych i molekularnych.

Nowe leki prowadzą do uzyskania obiektywnych korzyści zaledwie u części chorych, co wynika z nieznaności czynników o znaczeniu predykcyjnym. Wobec znacznych kosztów leczenia niezwykle ważne jest prowadzenie badań nad precyzyjną identyfikacją charakterystyki chorych, którzy odnoszą korzyści z leczenia.

Należy pamiętać, że istotnym elementem postępowania u chorych na zaawansowanego RCC — niezależnie od histologicznego typu — jest chirurgiczne leczenie (nefrektomia i/lub wycięcie przerzutów), aczkolwiek uzasadnienie dla podejmowania paliatywnego postępowania chirurgicznego odnosi się przede wszystkim do jego skojarzenia z immunoterapią.

Obecny stan wiedzy uzasadnia stosowanie cytokin jedynie u wybranych chorych na jasnokomórkowego

RCC z grupy korzystnego rokowania (tzw. chorzy z przerzutami w płucach, których wycięcie nie jest możliwe). Wyniki dotychczasowych badań klinicznych z losowym doбором chorych stanowią podstawę do zalecania sunitynibu u chorych, u których rokowanie jest korzystne lub pośrednie, a alternatywę stanowi bewacyzumab stosowany łącznie z interferonem. W leczeniu chorych należących do kategorii niekorzystnego rokowania uzasadnione jest stosowanie temsrolimusu. Chorzy z progresją choroby po stosowaniu cytokin są kandydatami do leczenia sorafenibem, a w przypadku niepowodzenia wielokinazowych inhibitorów u wybranych chorych wskazane jest rozważenie terapii ewerolimusem. Sekwencyjnie stosowanie inhibitorów kinaz nie znajduje uzasadnienia w praktyce klinicznej. Należy podkreślić, że decyzja o zastosowaniu leczenia chorych na zaawansowanego RCC powinna zawsze uwzględniać charakterystykę kliniczną i wyniki badań laboratoryjnych oraz analizę potencjalnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Systemowe leczenie chorych na zaawansowanego RCC powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach przygotowanych do stosowania każdej z omawianych metod. Wskazane jest prowadzenie rejestru chorych i oceny uzyskanych wyników (wskaźniki czasu przeżycia) dla różnych sekwencji.

## 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. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A. i wsp. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol. Clin. North Am.* 2003; 30: 843–852.
10. Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spiegier D.R. i wsp. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7889–7896.
11. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. i wsp. Temsrolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.
12. Rosenberg S.A., Yang J.C., White D.E. i wsp. Durability of complete response in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann. Surg.* 1998; 228: 307–319.
13. Fisher R.I., Rosenberg S.A., Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J. Sci. Am.* 2000; 6 (supl.): 55–57.
14. Krown S.E. Interferon treatment of renal cell carcinoma. Current status and future prospects. *Cancer* 1987; 59: 647–651.
15. MRC Collaborators. Interferon-alpha and survivals in metastatic renal cell carcinoma; early results of randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 14–17.
16. Coppin C., Proszolt R., Awa A. i wsp. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Sys. Rev.* 2005; 1: CD001425.
17. Escudier B., Chevreau C., Lasset C. i wsp. Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2039–2043.
18. 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.
19. 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.
20. Heng D.Y., Chi K.N., Murray N. i wsp. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2009; 115: 776–783.
21. 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.
22. 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.
23. 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.* 2009; 27: 1280–1289.
24. de Reijke T.M., Bellmunt J., van Poppel H., Marreaud S., Aapro M. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 765–773.
25. Medioni J., Cojocarasu O., Belcaceres J.L., Halimi P., Oudard S. Complete cerebral response with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1282–1283.
26. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 263–274.
27. Shin J.Y., Yoon I.H., Kim J.S., Kim B., Park C.G. Vascular endothelial growth factor-induced chemotaxis and IL-10 from T cells. *Cell. Immunol.* 2009; 256: 72–78.
28. Wysocki P.J. Interferon + bewacyzumab — nowa generacja immunoterapii w leczeniu raka nerki? *Współczesna Onkologia* 2009; 13: 74–80.
29. Wong M.K., Jarkowski A. Response to sorafenib after sunitinib-induced acute heart failure in a patient with metastatic renal cell carcinoma: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 473–478.
30. Bellmunt J., Negrier S., Escudier B., Awada A., Aapro M. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009; 69: 64–72.
31. 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.
32. 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.
33. Sablin M.P., Negrier S., Ravaud A. i wsp. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2009; 182: 29–34.
34. Escudier B., Goupil M.G., Massard C., Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115 (supl. 10): 2321–2326.
35. 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.
36. 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.