

Jakub Żołnierek, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii CSK MON Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Leczenie antyangiogenne chorych na raka nerki

Antiangiogenic treatment in patients with renal cell carcinoma

Adres do korespondencji:

Dr med. Jakub Żołnierek
Klinika Onkologii CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa
Tel./faks: +48 (22) 610 30 98

STRESZCZENIE

Ze względu na stale rosnącą zapadalność, skryty przebieg, oporność na klasyczną farmakoterapię rak nerki jest specyficznym i ważnym problemem klinicznym. Istotną rolę w jego rozwoju i postępie odgrywa zaburzona aktywność specyficznych błonowych białek receptorowych i kaskady uruchamianych przez nie przemian, ostatecznie prowadzących do zmiany fenotypu prawidłowej komórki na nowotworowy, nie-pohamowanej proliferacji i angiogenezy. Tworzenie nowych naczyń w obrębie guza ma w przypadku raka nerki ogromny wpływ na przebieg choroby. Ze względu na wysoką aktywność metaboliczną nowotworu angiogeneza jest w tym przypadku kluczowa, warunkując postęp procesu nowotworowego. Punktem centralnym są tu szlaki przekaźnictwa sygnału zależne od receptorów dla czynnika wzrostu śródbłoka (VEGF) i czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF). Leki celujące w poszczególne ogniwa szlaku przekaźnictwa sygnału od receptora błonowego do cytoplazmy i dalej — do jądra komórkowego są skuteczne w terapii chorych na rozsiały raka nerki.

Słowa kluczowe: rak nerki, angiogeneza, bewacyzumab

ABSTRACT

Due to its increasing incidence, stilted course and resistance to classic pharmacotherapy, renal cell carcinoma (RCC) is a specific and important clinical problem. Advanced laboratory techniques helped to identify the potent role of membrane receptors for growth factors and cascade of triggered molecular reactions that lead to phenotypic changes from normal to neoplastic, uncontrolled proliferation and angiogenesis. Due to its high metabolic activity, formation of new blood vessels within the tumor burden is crucial for the development of renal cell carcinoma. Main points for signals transduction in angiogenesis are VEGF-dependent and PDGF-dependent pathways. Agents targeting certain elements of these chain reactions linking cell membrane and the nucleus are effective in therapy of patients with metastatic renal cell carcinoma.

Key words: renal cancer, angiogenesis, bevacizumab

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, supl. A: A32–A38

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2009, tom 5, supl. A, A32–A38
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak nerki jest nowotworem występującym rzadko. Niemniej stale rosnąca zachorowalność, obecnie wynosząca w Polsce blisko 4000 nowych rejestrowanych przypadków rocznie, skryty przebieg i oporność na leczenie farmakologiczne powodują, że stanowi on poważny problem kliniczny. Rokowanie chorych w momencie stwierdzenia rozsiewu procesu jest niepomyśl-

ne. Zaledwie 11% chorych w IV stadium zaawansowania klinicznego przeżywa 5 lat, a u ponad 30% w momencie ustalenia rozpoznania występują już przerzuty [1, 2]. Ponadto u połowy osób operowanych z założeniem radykalnym z powodu guza zaawansowanego tylko miejscowo występuje nawrót choroby nowotworowej — często w postaci rozsiewu. Typowe postępowanie w przypadku rozpoznania przerzutów raka nerki jest *stricte* paliatywne. Tymczasem istnieje

potrzeba znalezienia skutecznej metody leczenia przyczynowego.

Immunoterapia z zastosowaniem cytokin jest metodą stosowaną już od lat w praktyce klinicznej. Niemniej korzyść z niej może odnieść niewielka część chorych z tym rozpoznaniem. Typowo są to osoby z rozpoznaniem raka jasnokomórkowego, korzystnym ryzykiem w skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) (znanej powszechnie jako skala prognostyczna Motzera) i w dobrym stanie ogólnym, z przerzutami ograniczonymi jedynie do płuc. Z doświadczenia wiadomo, że remisja zmian przerzutowych pod wpływem cytokin jest rzadka i dotyczy zaledwie kilku do kilkunastu procent przypadków.

Dzięki dostępnym obecnie zaawansowanym metodom badań na poziomie molekularnym ustalono, że znaczna część mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie komórek nowotworowych, ich proliferację i ekspansję jest efektem zaburzonej aktywności specyficznych receptorowych białek błonowych i kaskady uruchamianych przez nie przemian, nad którymi naturalne mechanizmy obronne utraciły kontrolę [3–10]. Ustalono, że istotnym czynnikiem warunkującym rozwój guza nowotworowego jest angiogeneza — proces tworzenia naczyń krwionośnych odpowiedzialnych za mikrokrążenie w sąsiedztwie i obrębie nowotworu. Okazuje się, że bez sieci naczyń krwionośnych nowotwór — zarówno guz pierwotny, jak i zmiany wtórne, na pewnym etapie swojego wzrostu i po przekroczeniu krytycznego rozmiaru i masy nie byłyby w stanie dalej się rozwijać. Rolą tego krążenia jest dostarczanie tlenu i substratów przemian metabolicznych właściwych żyjącym komórkom i usuwanie produktów reakcji biochemicznych. Uwzględniając biologię komórek raka nerki — jego wysoką aktywność metaboliczną — angiogeneza jest w przypadku tego nowotworu kluczowa. Powszechnie znanym faktem jest bogate ukrwienie guzów wywodzących się z nerki, sprawiające problem chirurgom. Utrata krwi w trakcie zabiegów operacyjnych bywa zwykle znaczna. Sieć naczyń krążenia lokalnego pełni także istotną funkcję w procesie przerzutowania, stwarzając możliwość pasażowania komórek nowotworowych do układu krążenia i dalej swobodnego przemieszczania się w obrębie organizmu. Bardzo ważną rolę w procesie tworzenia naczyń krwionośnych odgrywają szlaki sygnałowe związane z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i jego receptorami. Nadmierna ekspresja VEGF jest częsta u chorych z rozsianym rakiem nerki. Zwykle wiąże się z mutacją lub hipermetylacją genu *VHL* (*von Hippel-Lindau*) (ponad 60% przypadków raków jasnokomórkowych) i utratą kontroli nad metabolizmem czynnika indukowanego hipoksją (HIF, *hypoxia-inducible factor*).

Zatem hamowanie angiogenezy powinno teoretycznie przynajmniej hamować postęp choroby nowotworowej.

Dlatego rozpoczęto — z dobrym efektem — poszukiwania leków wpływających ilościowo i jakościowo na te nieprawidłowe reakcje — potencjalnie skutecznych, a przy tym dobrze tolerowanych i wygodnych w stosowaniu. Stworzono przeciwciała monoklonalne i tak zwane leki drobnocząsteczkowe. Te ostatnie, mniej lub bardziej specyficznie, łączą się z newralgiczną częścią kompleksu receptorowego, jakim są kinazy tyrozynowe lub serynowo-treoninowe. Substancje te diametralnie zmieniły sposób postrzegania problemu klinicznego, jakim jest uogólniony rak nerki. Zmieniły również algorytm postępowania terapeutycznego i rokowanie chorych, u których postawiano takie rozpoznanie.

Kinazy tyrozynowe są transbłonowymi białkami o złożonej budowie. Ich domena zewnątrzkomórkowa pełni funkcję receptorową i w sposób swoisty wiąże się z właściwym dla siebie ligandem, na przykład czynnikami wzrostu (VEGF), czynnikiem wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF, *platelet-derived growth factor*) itp. Część wewnątrzkomórkowa receptora ma aktywność katalityczną. Najważniejszymi kinazami tyrozynowymi związanymi z patomechanizmem rozwoju nowotworów są te związane z receptorami: PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*) α i β , VEGFR (FLT-1 i KDR), KIT, FLT-3 i RET. Ich aktywacja może następować na drodze mutacji trwale modyfikujących budowę i funkcję białka lub na zasadzie pobudzających pętli autokrynnego sprzężenia zwrotnego. Efektem końcowym jest powstanie fenotypu komórki nowotworowej, jej wzrost, zdolność do przeżycia, inwazji i tworzenia przerzutów, wreszcie angiogeneza.

Obecnie powszechnie stosowanymi w praktyce klinicznej są leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) i serynowo-treoninowych oraz przeciwciała monoklonalne. Są to: sunitynib, sorafenib, temsirolimus, bewacyzumab. Wykazano skuteczność każdego z nich w leczeniu chorych na rozsianego raka nerki [11–14]. W myśl zapisów rejestracyjnych sunitynib, temsirolimus i bewacyzumab mogą być stosowane w pierwszym [14] rzucie leczenia, podczas gdy sorafenib, ale i sunitynib w drugim rzucie — po niepowodzeniu terapii cytokinami [13, 15, 16].

Nowe leki przeciwnowotworowe z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych blokują aktywność poszczególnych ogniw szlaku przekaźnictwa sygnału od receptora błonowego do cytoplazmy i dalej — do jądra komórkowego. W efekcie końcowym hamują one aktywność czynników transkrypcyjnych i ekspresję białek odpowiedzialnych za kluczowe dla rozwoju nowotworu procesy. Wyjątkiem wśród omawianych tu leków jest bewacyzumab, który jako przeciwciało monoklonalne nie wnika do komórki — neutralizuje krążący w płynie tkankowym VEGF, eliminując jego oddziaływanie para- i autokrynnie. Kolejna różnica dotyczy formy i drogi podawania leków. Bewacyzumab i temsirolimus

są preparatami do stosowania parenteralnego — krótkie wlewy dożylnie co 7 lub 14 dni. Pozostałe z omawianych, czyli sunitynib i sorafenib, są preparatami doustnymi.

Sunitynib jest skutecznym inhibitorem kinaz związanych w receptorami VEGF, PDGF, *stem cell factor* (KIT), FLT-3 i RET. Z powodzeniem stosuje się go w leczeniu guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) opornych na leczenie imatynibem. Sorafenib hamuje aktywność kinaz Raf (c-Raf, b-Raf) oraz receptora VEGFR-2. Wykazał swoją aktywność względem różnych nowotworów, w tym także raka nerki. Ostatnio opublikowane dane wskazują na jego skuteczność w leczeniu chorych na raka wątrobowokomórkowego (pierwotnego raka wątroby). Temsirolimus poprzez wiązanie z cytozolemowym kompleksem utworzonym z połączenia białka FK506 z innym — FKBP-12, wywiera hamujący wpływ na ligand dla rapamycyny u ssaków (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) — kinazę pełniącą funkcję regulatorową w cyklu komórkowym. Doprowadza do zahamowania translacji kluczowych białek regulatorowych fazy G1 cyklu komórkowego, poprzedzającego replikację. Tym samym uniemożliwia przejście komórki do fazy S. Bewacyzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, specyficznym wiążącym się z VEGF i blokującym jego połączenie z receptorem błonowym.

Doświadczenie kliniczne

Bezpieczeństwo i efektywność sunitynibu (SU 011248, Sutent) oceniano w dużej, kilkusetosobowej grupie chorych w ramach kilkunastu badań klinicznych. Istotne są wyniki dwóch badań I fazy [17, 18]. Stwierdzono, że lek jest dobrze przyswajalny z przewodu pokarmowego, niezależnie od rytmu przyjmowania posiłków i nie wykazuje istotnych interakcji z innymi lekami, skutecznie hamuje szlak pobudzenia angiogenezy, objawami limitującymi dawkę są osłabienie i nadciśnienie tętnicze, a dawką bezpieczną jest 50 mg/dobę. W drugim z cytowanych badań stosowano eskalowane dawki SU 011248 podawane codziennie w dwóch różnych schematach: przez 2 tygodnie z następową 2-tygodniową przerwą oraz przez 4-tygodniową fazę aktywnego leczenia z 2-tygodniową przerwą. W pracy nie pojawiła się rekomendacja dotycząca preferowanego schematu podawania leku.

W czerwcu 2006 roku opublikowano wyniki otwartego jednoramiennego wieloośrodkowego badania klinicznego II fazy z sunitynibem w leczeniu chorych z rozsia- nym rakiem nerki po niepowodzeniu immunoterapii opartej na cytokinach jako terapii pierwszego rzutu [19]. Do badania włączono 106 chorych z uogólnionym ra-

kiem nerki, którzy nie odnieśli korzyści z leczenia cytokinami. Analiza pozwoliła na wstępną ocenę efektywności prowadzonego leczenia. U 36 osób stwierdzono częściowe remisje choroby nowotworowej według kryteriów *Revised Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Mediana całkowitego czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 8,3 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 7,8–14,5 miesiąca]. Mediany całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) nie osiągnięto, przy czym 6-miesięczny czas całkowitego przeżycia uzyskano u 79% chorych (95% CI: 70–86%). Ustalono, że odsetek odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) na leczenie sunitynibem w drugim rzucie leczenia wyniósł 34%, u dalszych 29% chorych uzyskano stabilizację choroby nowotworowej. Średni całkowity czas przeżycia chorych w grupie badanej był na tyle długi, że w momencie prowadzenia analizy nie osiągnięto jego mediany.

Pod koniec 2004 roku rozpoczęto wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy, porównujące terapię sunitynibem ze stosowaniem interferonu α (IFN- α) w pierwszej linii leczenia systemowego u chorych z rozsia- nym rakiem nerki. Celem pierwszoplanowym było porównanie PFS w przypadku stosowania sunitynibu z PFS u chorych otrzymujących IFN- α . Za cele drugoplanowe uznano porównanie ORR i OS w przypadku stosowania sunitynibu z analogicznymi wskaźnikami odpowiedzi w przypadku stosowania IFN- α ; ocenę profilu działań niepożądanych obserwowanych w dwóch powyższych grupach i tolerancji sunitynibu. Ustalono, że PFS dla sunitynibu jest ponad 2-krotnie dłuższy w porównaniu z analogiczną wartością dla grupy chorych leczonych IFN- α [11 vs. 5 miesięcy, $p < 0,001$, współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,42]. W grupie chorych stosujących sunitynib uzyskano 31% obiektywnych odpowiedzi, podczas gdy tylko u 6% pacjentów otrzymujących IFN- α uzyskano odpowiedzi spełniające kryterium częściowej remisji ($p < 0,001$). Ponadto, sunitynib był lepiej tolerowany w porównaniu z cytokiną, poprawiając znacząco jakość życia w trakcie prowadzonego leczenia systemowego [20].

Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar) stosowano w leczeniu ponad 1500 chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej w ramach 9 badań fazy I i 5 badań fazy II. W ramach badań I fazy stwierdzono, że bezpieczne jest stosowanie sorafenibu w dawce 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych podawanych doustnie w sposób ciągły. Taki sposób dawkowania został zarekomendowany do leczenia w ramach badań II i III fazy. Typowymi działaniami niepożądanymi leczenia są zmiany skórne o typie zespołu ręka–stopa bądź wysypkowe, osłabienie ogólne, biegunki i nadciśnienie tętnicze. Już u chorych otrzymujących lek w ramach badania I fazy obserwowano obiektywne odpowiedzi choroby nowo-

tworowej na leczenie. Dalsze obserwacje pochodzą z badań II fazy. Jedno z nich przeprowadzono wśród grupy chorych z rozpoznaniem raka nerki, dowodząc znamienych statystycznie różnic w częstości występowania obiektywnych odpowiedzi guza na terapię oraz czasu ich trwania w porównaniu z grupą, która nie otrzymała leku.

W następnym etapie firma Bayer rozpoczęła podwójnie ślepe kontrolowane placebo badanie III fazy z użyciem BAY 43-9006 (badanie TARGET) wśród chorych z rozsiałym rakiem nerki z niskim bądź średnim ryzykiem według powszechnie stosowanej skali prognostycznej MSKCC opracowanej przez Motzera i wsp. [21, 22]. Do badania włączono osoby, u których nie powiodło się leczenie pierwszego rzutu, głównie immunoterapią z zastosowaniem cytokin — ogółem 903 osoby. Analizowano OS, PFS, odsetek najlepszych odpowiedzi, jakie udało się uzyskać, oraz profilu działań niepożądanych związanych z terapią. Po wstępnej analizie zgromadzonych danych dotyczących bezpieczeństwa i efektywności leczenia (styczeń 2005 r.) stwierdzono znamienne statystycznie różnice w PFS przy tolerowanej toksyczności sorafenibu na korzyść tego ostatniego (5,5 vs. 2,8 miesiąca, $p < 0,01$; współczynnik ryzyka dla progresji choroby w trakcie leczenia sorafenibem: 0,44). Podjęto decyzję o włączeniu wszystkich chorych z grupy przyjmującej placebo mogących podjąć leczenie do grupy otrzymującej lek aktywny (*crossover*). Po kolejnej analizie okresowej, jaką przeprowadzono w maju 2005 roku, ustalono, że sorafenib zmniejsza ryzyko zgonu chorych ($p = 0,02$, współczynnik ryzyka zgonu w ramieniu sorafenib wyniósł 0,72), umożliwiając uzyskanie 10% obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z 2% odnotowanymi w grupie chorych przyjmujących placebo, kosztem umiarkowanej toksyczności. Mediana całkowitego czasu przeżycia chorych w trakcie leczenia sorafenibem wyniosła 19,3 miesiąca i choć była dłuższa niż w grupie przyjmującej placebo (15,9 miesiąca), to różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej. Niemniej stało się tak ze względu na wspomnianą już możliwość przeprowadzenia *crossover* i przejścia części chorych z grupy przyjmującej placebo do grupy otrzymującej badany lek, czyniąc niejako ostateczną analizę porównaniem „sorafenib vs. sorafenib”. Aby określić efektywność leku w pierwszym rzucie leczenia chorych z rozsiałym rakiem nerki, w 2005 roku rozpoczęto randomizowane badanie porównujące BAY 43-9006 z INF- α pod kątem wpływu tych leków na PFS, OS oraz ORR (badania 11848) w grupie blisko 190 osób. W rekrutacji wykorzystano standardowe kryteria włączenia. Chorzy leczeni INF- α mogli, w przypadku progresji choroby nowotworowej, rozpocząć leczenie sorafenibem w ramach drugiego etapu (*crossover*). Z tej możliwości skorzystało 50 spośród 90 chorych wstępnie leczonych INF- α . W grupie chorych leczonych

sorafenibem, w której leczenie rozpoczynano od standardowej dawki 800 mg/dobę, w przypadku stwierdzenia postępu choroby dawkę dobową można było zwiększyć do 1200 mg. Stało się tak u 44 spośród 65 chorych, u których choroba nowotworowa postępowała pomimo leczenia sorafenibem. W pierwszym etapie badania odsetek obiektywnych odpowiedzi w grupie pacjentów przyjmujących INF- α i sorafenib wyniósł odpowiednio 9% i 5%. Po uwzględnieniu przypadków zahamowania postępu raka nerki (stabilizacja choroby) odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio 64% vs. 79%. Średni czas do progresji raka nerki w obu grupach nie różnił się znacząco i wyniósł 5,7 miesiąca w grupie leczonej sorafenibem oraz 5,6 miesiąca w grupie przyjmującej INF- α . Efekt stabilizacji, trwającej dodatkowo średnio 3,6 miesiąca, udało się uzyskać, zwiększając dobową dawkę sorafenibu również u tych chorych, u których doszło do progresji choroby na niższej, standardowej dawce leku, czyli 800 mg na dobę [23]. Ta obserwacja skłoniła do dalszych prób, jednak lek stosowano w wyższych dawkach. Ustalono, że zwiększenie dawki leku o 50% w stosunku do zarejestrowanej nie tylko może spowodować zahamowanie choroby nowotworowej postępującej w trakcie leczenia dawką standardową — dodatkowo stwierdzono, że podwojenie dawki sorafenibu (zastosowanie 1600 mg na dobę) zwiększa ORR do 52%, a przede wszystkim umożliwia osiągnięcie całkowitych remisji (w 7% przypadków) [24]. Ponieważ jest to obserwacja jednego ośrodka przeprowadzona wśród stosunkowo małej, bo 46-osobowej grupy chorych, wymaga potwierdzenia kontrolowanym badaniem wieloośrodkowym. Takie badanie już rozpoczęto, niemniej jego wyniki będą znane w perspektywie paru lat.

Temsirolimus, czyli CCI 779 (Torisel), w ramach badania klinicznego II fazy zastosowano u 110 chorych z rozsiałym rakiem nerki, w większości poddanych wcześniej terapii zastosowaniem cytokin: interleukiny 2 (IL-2) lub INF- α , a w ponad połowie przypadków chorzy otrzymali co najmniej 2 rzuty leczenia. Wstępne wyniki były obiecujące i sugerowały znamienne wydłużenie OS chorych leczonych lekiem badanym w stosunku do grupy kontrolnej poddanej immunoterapii INF- α . W tym podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu temsirolimus stosowano w 3 dawkach: 25, 75 i 250 mg we wlewie dożylnym, podawanych co tydzień, a w analizie czasu przeżycia uwzględniono również skalę prognostyczną Motzera. Stwierdzono, że czas przeżycia w populacji leczonej zależy raczej od wspomnianego ryzyka według skali Motzera niż od zastosowanej dawki leku. Dlatego dawkę 25 mg na podanie uznano jako optymalną. Największa różnica pod względem czasu przeżycia chorych, porównując leczonych w drugim rzucie preparatem CCI 779 i grupę kontrolną poddaną immunoterapii jako leczenie I rzutu, odnotowano wśród pacjentów z grupy średniego i wysokiego

ryzyka według skali Motzera. Temsirolimus doprowadził niemal do podwojenia tego czasu (13,8 miesiąca w grupie średniego ryzyka; 8,2 miesiąca vs. 4,9 miesiąca w grupie wysokiego ryzyka), a u około 60% chorych doprowadził do zahamowania postępu choroby nowotworowej. Lek uznano za dobrze tolerowany i bezpieczny. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzonej terapii były: wysypka, osłabienie ogólne, *mucositis*, zaburzenia dyspeptyczne, biegunki, ewentualnie zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, małopłytkowość). Uwzględniając doniesienia o możliwości zwiększenia skuteczności leczenia poprzez skojarzenie CCI 779 z IFN- α , rozpoczęto badania nad ustaleniem optymalnego dawkowania obu leków. Stwierdzono, że najkorzystniejszym pod względem toksyczności wyborem jest 15 mg CCI podawanego co tydzień oraz 6 MIU IFN- α stosowanego w iniekcjach co drugi dzień. Ponadto, udało się ustalić, że u 3 spośród 32 leczonych chorych uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, a u połowy zatrzymano postęp nowotworu.

Na początku 2004 roku firma Wyeth rozpoczęła randomizowane badanie kliniczne III fazy z zastosowaniem CCI 779 i IFN w monoterapii oraz w ich skojarzeniu w leczeniu 600 osób z rozpoznaniem przerzutowego raka nerki. Celem badania było ustalenie wpływu poszczególnych opcji terapeutycznych na OS osób leczonych, na profil toksyczności, PFS, czas do progresji (TTP, *time to progression*) choroby nowotworowej oraz ORR w trakcie leczenia. Ustalono, że temsirolimus wydłuża w sposób znamieny statystycznie medianę czasu przeżycia chorych z 7,3 miesiąca w grupie leczonej z zastosowaniem IFN- α do 10,9 miesiąca (współczynnik ryzyka zgonu dla temsirolimusu 0,73, $p = 0,0069$) i czas do progresji choroby nowotworowej (PFS) z 1,9 miesiąca w grupie przyjmującej IFN- α do 3,7 miesiąca ($p = 0,0001$), co jest szczególnie wyraźnie zaznaczone w grupie chorych, u których ryzyko w skali Motzera jest wysokie [25]. Ta obserwacja skłoniła amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do zarejestrowania leku (30 maja 2007 r.) w leczeniu chorych z rozsiałym rakiem nerki.

Wstępnych danych dotyczących skuteczności bewacyzumabu w leczeniu chorych z rozsiałym rakiem nerki dostarczyło randomizowane podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo badanie II fazy z wykorzystaniem dwóch dawek preparatu: 3 mg/kg masy ciała chorego i 10 mg/kg masy ciała podawanych we wlewach dożylnych co 2 tygodnie [26]. Ogółem do badania włączono 116 osób z rozsiałym rakiem nerki (mRCC, *metastatic renal cell cancer*) w dobrym i średnim stanie ogólnym: 0–2 według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Chorzy z grupy przyjmującej placebo, u których stwierdzono progresję, mogli rozpocząć leczenie bewacyzumabem w niższym przedziale stosowanej dawki. Rekrutację zakończono na 116 osobach ze

względem na potwierdzenie we wstępnej analizie znamienych statystycznie różnic pod względem TTP pomiędzy grupą przyjmującą placebo i chorymi otrzymującymi bewacyzumab w dawce 10 mg/kg masy ciała — odpowiednio 1,4 vs. 4,9 miesiąca. W grupie leczonej z zastosowaniem wyższej dawki preparatu stwierdzono 4 częściowe remisje choroby nowotworowej, co stanowiło 10% podgrupy. Nie stwierdzono znamienych różnic pod względem OS chorych pomiędzy grupą przyjmującą placebo i pacjentami leczonymi z zastosowaniem aktywnego leku — prawdopodobnie ze względu na możliwość przejścia chorych z grupy kontrolnej do grupy otrzymującej bewacyzumab w przypadku progresji — o czym już wspomniano wcześniej. Leczenie uznano za bezpieczne.

W 2004 roku rozpoczęto randomizowane badanie III fazy (AVOREN), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia bewacyzumabu w dawce 10 mg/kg masy ciała i IFN- α (9 milionów jednostek międzynarodowych 3 razy w tygodniu podskórnie, 9 MIU TIW *s.c.*) w porównaniu z IFN- α (9 MIU TIW *s.c.*) jako leczenia I rzutu u chorych z jasnokomórkowym mRCC. Do leczenia kwalifikowano chorych o korzystnym i pośrednim ryzyku według skali Motzera (MSKCC), poddanych wcześniej zabiegowi usunięcia guza pierwotnego, u których nie stwierdzano przerzutów raka nerki do ośrodkowego układu nerwowego. W trakcie badania oceniono: OS, PFS i TTP, ORR oraz profil toksyczności terapii. Od czerwca 2004 roku do października 2006 roku do badania włączono ogółem 649 chorych. Mimo iż leczenie było tolerowane dość dobrze, a nasilenie działań niepożądanych umiarkowane, 12% chorych w grupie leczonej IFN- α i 28% chorych stosujących skojarzoną terapię IFN- α 2a i bewacyzumabem musiało przerwać leczenie z powodu toksyczności. W przypadku wystąpienia toksyczności 3 i 4 związanej z zastosowaniem interferonu istniała możliwość redukcji dawki do 6, a następnie 3 MIU TIW. Stwierdzono, że połączenie dwóch leków, czyli bewacyzumabu i IFN- α 2a, znamienne wydłużyło średni czas wolny od progresji (10,2 vs. 5,4 miesiąca na korzyść leczenia skojarzonego) (HR = 0,63; $p < 0,0001$) oraz zwiększyło odsetek obiektywnych odpowiedzi z 12,4% w grupie leczonej IFN- α na 30,6% ($p < 0,0001$) dla obu leków stosowanych jednocześnie. Stwierdzono trend ($p = 0,067$) pozytywnego wpływu stosowania połączenia obu leków na średni całkowity czas przeżycia chorych [27].

Podsumowanie

W ostatnich latach osiągnięto znaczący postęp w leczeniu chorych z rozsiałym rakiem nerki. Nowe leki wypełnią lukę terapeutyczną powstałą wskutek ograni-

czonej skuteczności immunoterapii. Preparaty sorafenibu, sunitynibu, temsirolimusu i bewacyzumabu uzyskały już rejestrację w leczeniu chorych na raka nerki na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy. Niemniej wiadomo już, że zastosowanie leków w terapii celowanej przynosi głównie efekt cytostatyczny, prowadząc raczej do zahamowania postępu choroby nowotworowej, czasem do zmniejszenia jej zaawansowania — ale prawie nigdy do całkowitego zniszczenia guza. Wczesne doniesienia Amato o zwiększonej skuteczności sorafenibu i możliwości uzyskania całkowitych remisji po zastosowaniu inhibitora kinaz tyrozynowych należy traktować ostrożnie i poczekać na ewentualne potwierdzenie obserwacji (badanie takie jest w trakcie).

Dlatego obecnie nieuchronnie wydają się próby kojarzenia leków nowej generacji w leczeniu chorych z rozsiałym rakiem nerki. Aktualnie trwają badania kliniczne nad bezpieczeństwem i efektywnością połączeń nowoczesnych leków. Są to próby kojarzenia „pionowego”, czyli jednoczesnej blokady szlaku metabolicznego na różnych poziomach poprzez atakowanie specyficznych, a odmiennych dla poszczególnych podawanych cząsteczek celów. Inną koncepcją jest opcja „poziomego kojarzenia” leków, czyli blokowanie różnych ścieżek przesyłu sygnału w komórce. W planowaniu przyszłego leczenia, kojarzącego nowoczesne leki, istotne będzie również rozważenie komórkowego punktu uchwytu dla danego preparatu. Otóż leki, których głównym mechanizmem działania jest hamowanie angiogenezy, wywierają swój wpływ na perycyty i komórki śródbłonna, a w mniejszym stopniu na komórki raka nerki. Z kolei te, hamujące proliferację, ukierunkowane będą głównie na komórki nowotworowe guza. Nie bez znaczenia będzie tutaj wnikliwa ocena profilu toksyczności takich skojarzeń.

Dodatkowym problemem, jaki pojawia się w praktyce klinicznej, jest oporność na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych. W sytuacji oporności pierwotnej następuje stała progresja choroby nowotworowej, mimo zastosowania któregoś z opisywanych wyżej leków. Niemniej ciekawa pod względem biologii raka nerki jest tak zwana oporność wtórna, czyli progresja choroby nowotworowej, która następuje po wstępnych sukcesach terapii, na przykład po uzyskaniu częściowej remisji zmian przerzutowych. Choć dotychczas nie pozano mechanizmu molekularnego opisywanego zjawiska, uważa się, że istotną rolę odgrywa tu tak zwana „ucieczka angiogenna”, czyli uruchomienie i następową dominancja alternatywnych mechanizmów molekularnych, prowadzących do tworzenia nowych naczyń odżywczych dla guza. Omawiając kwestię skuteczności, warto poruszyć problem oceny odpowiedzi choroby nowotworowej na prowadzone leczenie. O ile ocena kliniczna nie sprawia dużego problemu, to ocena radiologiczna może być trudna. Standardowo radiologiczne monitorowanie

efektywności opiera się na tomografii komputerowej i ocenie według kryteriów klasyfikacji RECIST. Kryteria te nie przewidują formy reakcji zmian nowotworowych na terapię pod postacią martwicy centralnej wynikającej w znacznej mierze z działania antyangiogenego — rozpadu komórek niedotlenowanych w obrębie guza. W obrazach tomograficznych prezentuje się ona jako hipodensyjne ognisko w obrębie zmiany nowotworowej. Choć świadczy o skutecznym niszczeniu nowotworu, to nie zmienia w sposób zasadniczy wymiarów zewnętrznych ognisk chorobowych. Ponadto, nierzadko doprowadza do powiększenia ich rozmiarów na skutek choćby powstania nacieku zapalnego wokół. W takich sytuacjach ocena odpowiedzi nowotworu na leczenie bywa błędnie interpretowana jako progresja choroby, ze wszystkimi tego konsekwencjami. Te obserwacje przyniosą prawdopodobnie modyfikacje dotychczas stosowanych definicji oceny. Obecnie podejmuje się także próby wykorzystania metod oceny perfuzji w celu wczesnego monitorowania odpowiedzi na prowadzone leczenie.

Pomimo tak dużego postępu i — wydawałoby się — zdeklasowania immunoterapii przez nowe leki prawdopodobnie i ona znajdzie swoje miejsce w powstających algorytmach postępowania z chorymi z rozsiałym rakiem nerki. Po pierwsze dlatego, że niewątpliwie istnieje grupa pacjentów, którzy mogą skorzystać z tej opcji leczenia — typowo chorzy w młodym wieku, dobrym stanie ogólnym, po nefrektomii z usunięciem guza pierwotnego jasnokomórkowego raka nerki, metachronicznymi przerzutami ograniczonymi do płuc i korzystnym ryzyku w skali MSKCC [28, 29]. Immunoterapia daje możliwość uzyskania długotrwałych remisji, które w przypadku odpowiedzi całkowitych trwają długo i często mogą być uznane za wyleczenie — zjawisko, jakiego przy obecnie stosowanych schematach nie obserwuje się w grupie osób leczonych lekami nowej generacji. Okazuje się także, iż IFN- α wywiera efekt antyangiogeny [30]. Po drugie — nie wiadomo jeszcze, jaka powinna być sekwencja stosowania poszczególnych grup leków. Nie ustalono, jaki wpływ na efektywność inhibitorów kinaz tyrozynowych ma poprzedzające leczenie IFN- α i/lub IL-2. Nie wiadomo również, jaka byłaby skuteczność leczenia cytokinami, gdyby wcześniej zastosowano małe cząsteczki z grupy inhibitorów kinaz. Po trzecie — obecnie już wiadomo, że skuteczność niektórych nowych leków, takich jak Torisel (CCI 779), jest większa, kiedy zostaną zastosowane w skojarzeniu z IFN- α .

Ze zjawiskiem hamowania angiogenezy wiąże się również występowanie specyficznych działań niepożądanych właściwych dla omówionych wyżej leków. Są to na przykład zaburzenia gojenia ran czy krwawienia i perforacje przewodu pokarmowego. Tematem podawanym wnikliwej ocenie jest także odległa toksycz-

ność TKI ściśle związana z ich antyangiogenym mechanizmem działania, a mianowicie kardiotoxyczność. Do uszkodzenia miokardium dochodzić może wtórnie w wyniku zaburzeń perfuzyjnych spowodowanych niedostatecznym mikrokrążeniem w obrębie intensywnie pracującego mięśnia sercowego.

Na zakończenie warto wspomnieć o ograniczeniach w zastosowaniu nowoczesnego leczenia w polskich warunkach, zwłaszcza gdy mowa o podawaniu ich sekwencyjnie. Dostęp do leków nowej generacji jest w Polsce ograniczony głównie ze względu na wysokie koszty terapii sięgające, niezależnie od preparatu, kilkunastu tysięcy złotych za miesiąc kuracji. Ponieważ leczenie prowadzi się do momentu progresji choroby nowotworowej, złej tolerancji i toksyczności, niemożliwej do opamiętania leczeniem objawowym, nie można precyzyjnie przewidzieć czasu trwania leczenia. W przypadku braku możliwości zakupu leku przez samego pacjenta leczenie realizuje się na podstawie procedury chemioterapii niestandardowej. Wiąże się to z koniecznością wystąpienia do Narodowego Funduszu Zdrowia z indywidualnym wnioskiem o refundację leczenia, którego rozpatrzenie jest długotrwałe i w przypadku pozytywnej decyzji kończy się udzieleniem zgody na wykorzystanie środków przyznanych na dany rok na realizację procedury w konkretnym ośrodku. Wystarczy powiedzieć, że limit przyznanych środków realnie umożliwia leczenie w takim ośrodku do kilku chorych rocznie, podczas gdy szacunkowa liczba pacjentów kwalifikujących się do takiego leczenia rocznie w Polsce sięgnie niedługo dwóch tysięcy. Ten problem cały czas oczekuje na sensowne rozwiązania.

Piśmiennictwo

1. Dostępne na: <http://148.81.190.231/krn> (Krajowy Rejestr Nowotworów).
2. DeVita V. Jr, Hellman S., Rosenberg S. Cancer, principles and practice of Oncology. Wyd. 5. Tom 1: 1271–300.
3. Cherrington J., Strawn L., Shawver L. New paradigms for treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv. Cancer Res.* 2000; 79: 1–38.
4. Fukumura D., Xavier R., Sugiura T. i wsp. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell* 1998; 94: 715–725.
5. Hanahan D., Weinberg R. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70.
6. Heinrich M., Blanke C., Druker B., Corless C. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: A novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1692–1703.
7. Heinrich M., Corless C., Duensing A. i wsp. PDGFR activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708–710.
8. Laird A., Christensen J., Li G. i wsp. SU6668 inhibits FLK-1/KDR and PDGFR beta *in vivo*, resulting in rapid apoptosis of tumor vasculature and tumor regression in mice. *FASEB J.* 2002; 16: 681–690.
9. Reilly J.T. Class III receptor tyrosine kinases: Role in leukaemogenesis. *Br. J. Haematol.* 2002; 116: 744–757.
10. Schlessinger J., Ullrich A. Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 1992; 9: 383–391.
11. Yu M.C., Mack T.M., Hanisch R., Cicioni C., Henderson BE. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986; 77: 351–356.
12. Whittemore A.S., Paffenbarger R.S., Anderson K., Lee J.E. Early precursors of urogenital cancers in former college men. *J. Urol.* 1984; 132: 1256–1261.
13. Talalmini R., Baron A.E., Barra S. i wsp. A case-control study of risk factor for renal cell cancer in northern Italy. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 125–131.
14. Brennan J.F., Stilmant M.M., Babayan R.K., Siroky M.B. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br. J. Urol.* 1991; 67: 342–348.
15. Steineck G., Strander H., Barbin B.E. Recombinant leukocyte IFN α 2a and medroxyprogesterone in advanced renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 1990; 29: 155–162.
16. Kriegmair M., Oberneder R., Hofstetter A. Interferon alpha and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1995; 45: 758–762.
17. Raymond E., Faivre S., Vera K. i wsp. Final results of a phase I and pharmacokinetic study of SU11248, a novel multi-target tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced cancers. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 192 (abstr. 769).
18. Rosen L., Mulay M., Long J. i wsp. Phase I trial of SU 11248, a novel tyrosine kinase inhibitor in advanced solid tumors. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 191 (abstr. 765).
19. Motzer R.J. i wsp. Sunitinib in patients with metastatic renal cell cancer. *JAMA* 2006; 295: 21.
20. 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.
21. Escudier B., Szczylik C., Eisen T. wsp., Randomized Phase III trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9906) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur. J. Cancer* 2005; 3 (supl.): 226.
22. Escudier B., Eisen T., Stadler WM. i wsp. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Eng. J. Med.* 2007; 356: 125–134.
23. Szczylik C., Demkow T., Staehler M. i wsp. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *ASCO* 2007: abstract 5025.
24. Amato R.J., Harris P., Dalton M. i wsp. A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer (MRCC). *J. Clin. Oncol.* 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings 2007; 25 (supl.): 18S (abstr. 5026).
25. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. i wsp. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24.
26. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. i wsp. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 427–434.
27. Escudier B., Koralewski P., Pluzanska A. i wsp. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *ASCO* 2007, abstract [3].
28. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2530–2540.
29. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. i wsp. Prognostic factors for survival in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 454–463.
30. Qin Z., Blankenstein T. CD4(+) T-cell mediated tumor rejection involve inhibition of angiogenesis that is dependent on ihn gamma receptor expression by non-hematopoietic cells. *Immunity* 2000; 12: 677–686.