

Onkološki pristup liječenju raka bubrega

Treatment of kidney cancer – oncological approach

Dag Zahirović*, Arnela Redžović, Marija Petković, Ingrid Belac Lovasić

Sažetak. Napredak u razumijevanju i poznavanju molekularnih puteva rasta i razvoja tumora bubrega doveo je do razvoja čitavog niza lijekova kojima je danas moguće liječiti oboljele od ove bolesti. Brojne kliničke studije dokazale su učinkovitost novih terapija. Svakodnevna primjena posljednjih dostignuća svjetske znanosti omogućava ostvarenje jednog od primarnih onkoloških ciljeva, a to je izlječenje pacijenata ili pretvaranje ove teške bolesti u dugotrajnu kroničnu bolest.

Ključne riječi: antineoplastični lijekovi; faktori inhibicije angiogeneze; karcinom bubrega; monoklonska protutijela

Abstract. Improvement in knowledge of molecular pathways of growth and development of malignant kidney cancer has led to development of a number of efficient drugs. In this way the treatment of this condition nowadays is possible and successful as documented by many clinical trials. New ways of treating kidney cancer tend to fulfill primary oncology goals which are to cure completely the patient or to make this serious disease a longlasting chronic disease.

Key words: angiogenesis factor inhibitors; antineoplastic agents; kidney cancer; monoclonal antibodies

Klinika za radioterapiju i onkologiju,
KBC Rijeka, Rijeka

***Dopisni autor:**

Dag Zahirović, dr. med.
Klinika za radioterapiju i onkologiju,
KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: dag.zahirovic@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Posljednjih desetak godina u onkologiji se bilježi velik napredak temeljen prije svega na boljem razumijevanju i poznavanju molekularnih i biokemijskih putova napredovanja tumora.

Rak bubrega je prvi od cijelog niza bolesti gdje je primijenjeno liječenje tzv. „pametnim lijekovima“, odnosno lijekovima usmjerenima na blokiranje pojedinih biokemijskih procesa u tumorskim

Onkološko liječenje karcinoma bubrega provodi se samo kod metastatske bolesti. Osnova liječenja su tzv. „pametni lijekovi“ koji djeluju blokiranjem određenih puteva koji su bitni u nastanku tumora. Uporaba tih lijekova dovela je do povećanog preživljenja pacijenata s metastatskim karcinomom bubrega.

stanicama kojima se usporava rast tumora ili potiče njegovo odumiranje.

Po operativnom zahvatu, kod pacijenata s metastatskom bolešću, određuje se stupanj rizika za širenje bolesti sukladno MSKCC kriterijima (engl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*):

1. visoka razina laktat dehidrogenaze (razina > 1,5 × veća od normalne),
2. visoka razina korigiranog serumskog kalcija (> 2,5 mmol/L),
3. niska razina serumskog hemoglobina,
4. vrijeme kraće od godinu dana od vremena postavljanja dijagnoze bolesti do potrebe za sustavnim liječenjem,
5. Karnofskyjev indeks ≤ 70 %,
6. 2 ili više metastatskih sjela.

Pacijenti se dijele u tri skupine, ovisno o broju zastupljenih čimbenika rizika sukladno MSKCC čimbenicima rizika za širenje bolesti:

1. **Niski rizik** – bez čimbenika rizika, medijan preživljenja oko 30 mjeseci,
2. **Srednji rizik** – 1 – 2 čimbenika rizika, medijan preživljenja oko 14 mjeseci,
3. **Visoki rizik** – 3 ili više čimbenika rizika, medijan preživljenja oko 6 mjeseci.

U svih pacijenata s metastatskim tumorom bubrega liječenje započinje, ako je moguće, kirurškim odstranjenjem tumora (tzv. citoreduktivna nefrek-

tomija). Trenutno se rak bubrega onkološki liječi, sukladno svim smjernicama relevantnih stručnih društava, jedino kada se verificira metastatska bolest.

LIJEČENJE METASTATSKOG KARCINOMA BUBREGA

Liječenje metastatskog karcinoma bubrega, s onkološke strane, može biti medikamentozno i liječenje zračenjem.

MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE

Budući da je rak bubrega predstavljao terapijsku enigmdu dugo vremena, u liječenju se pokušavalo primijeniti različite vrste lijekova.

HORMONALNA TERAPIJA

Hormonalna terapija počela se koristiti osamdesetih godina prošlog stoljeća kada se pokazalo da davanje dietilstilbestrola eksperimentalnim životinjama (sirijski hrčci) dovodi do nastanka karcinoma bubrega, a davanje progesteronskih preparata inhibira rast tumorskih stanica. No, klinička praksa nije pokazala nikakvu korist u njihovoj primjeni (najčešće medroksiprogesteronacetata) te se danas više ta terapije ne koristi^{1,2}.

KEMOTERAPIJA

Kemoterapija se dosad nije pokazala kao uspješni oblik liječenja pacijenata s karcinomom bubrega jer je pozitivan odgovor prisutan samo u 9 % pacijenata, a i kod njih kratkotrajno³. Većina tumora bubrega je podrijetla stanica proksimalnih tubula koje posjeduju protein koji je odgovoran za rezistenciju na kemoterapeutike (MDR, multiple-drug resistance protein), a u većine ovih tumora MDR protein je jako eksprimiran te se, shodno tome, radi o karcinomu čije su stanice rezistentne na većinu kemoterapeutika⁴. Brojni su se kemoterapeutici koristili u pokušaju liječenja karcinoma bubrega (vinblastin, karboplatin, 5-fluorouracil, gemcitabin, docetaxel, retinoidi) od kojih je jedino kombinacija 5-fluorouracila s gemcitabinom pokazala pozitivan učinak na preživljenje⁵. No općenito, liječenje citostatskom terapijom nije polučilo zadovoljavajuće rezultate i ne primjenjuje se u svakodnevnoj praksi u liječenju metastatskog karcinoma bubrega.

Tablica 1. Karnofskyjeva ljestvica za procjenu općeg stanja pacijenata

100 %	normalna aktivnost, bez poteškoća, bez znakova bolesti
90 %	sposoban za normalnu aktivnost, manji simptomi ili znakovi bolesti prisutni
80 %	normalna aktivnost s naporom, prisutni neki simptomi i znakovi bolesti
70 %	sposoban brinuti se za sebe, ne može obavljati normalne aktivnosti ili aktivno raditi
60 %	povremeno je potrebna pomoć, ali može se sam brinuti za većinu svojih potreba
50 %	zahtijeva značajnu pomoć i povremeno medicinsku skrb
40 %	onesposobljen, zahtijeva posebnu medicinsku pomoć i skrb
30 %	teško onesposobljen, potrebna je hospitalizacija, ali smrt ne prijete neposredno
20 %	vrlo bolestan, nužna je hospitalizacija, potrebna je aktivna suportivna terapija
10 %	na samrti, brzoprogresivni, fatalni proces
0 %	mrtav

IMUNOTERAPIJA

Imunoterapija se u pacijenata s karcinomom bubrega sastoji od primjene interferona alfa (INF- α), interleukina-2 (IL-2) i njihove kombinacije. Pacijenti koji mogu očekivati povoljan učinak su oni s učinjenom nefrektomijom, dobrim općim statusom, uz prisutnost manjih plućnih ili metastaza mekih tkiva te bez ili s minimalnim simptomima. Odgovor na terapiju s INF- α je 13,7 %, s IL-2 15,4 % a njihovom kombinacijom 20,6 %, no utjecaj na povećanje preživljenja je minimalan⁶.

CILJANA TERAPIJA

„Ciljana terapija” predstavlja noviji vid liječenja tumora bubrega, a nastala je na osnovi rezultata istraživanja molekularnih zbivanja u patogenezi bubrežnog karcinoma. Radi se o lijekovima koji blokiraju točno određenu molekulu koja ima ulogu u tumorskoj geneti te se zbog toga ti lijekovi nazivaju i „pametni lijekovi”. Posebno se izdvajaju lijekovi koji djeluju putem vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF; engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) odnosno njegovog receptora (VEGFR; engl. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*). Postoji čitav niz lijekova koji spadaju u ovu skupinu, a primjenjuju se u liječenju metastatskog raka bubrega. Ti lijekovi djeluju na različitim razinama, a možemo ih podijeliti na inhibitore tirozin-kinaze, m-TOR (engl. *Mammalian Target Of Rapamycin*) inhibitore i monoklonska protutijela. Inhibitori različitih tirozin-kinaza sprječavaju rast novih krvnih žila inhibicijom VEGFR-a. U ovu skupinu spadaju sunitinib, pazopanib, sorafenib, kabozantinib, aksitinib.

Druga vrsta lijekova, odnosno m-TOR inhibitori, sprječavaju unutarstaničnu signalizaciju i time proliferaciju stanica. Ovoj skupini pripadaju everolimus i temsirolimus.

Monoklonska protutijela djeluju kao stimulatori vlastitog imunološkog sustava i omogućavaju prepoznavanje i uništenje tumorskih stanica. Lijek iz ove skupine koji ima indikaciju za liječenje uznapredovalog raka bubrega pripada klasi tzv. „check-point” inhibitora i zove se nivolumab.

Inhibitori tirozin-kinaze

Sunitinib je tirozin-kinazni inhibitor koji sprječava neoangiogenezu. Lijek je registriran za liječenje metastatskog raka bubrega 2006. godine temeljem studije Motzera i suradnika⁷. U studiji je uočena visoka stopa odgovora na terapiju uz dulji period bez progresije bolesti (engl. *PFS-Progression Free Survival*) od 8,3 mjeseca u usporedbi s placebom uz vrlo prihvatljiv profil nuspojava. Ovi rezultati pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na ranije terapije koje su bile slabije učinkovitosti. Sunitinib i danas u svim smjernicama predstavlja terapiju izbora za prvu liniju liječenja metastatskog karcinoma bubrega (slika 1).

Sorafenib je također tirozin-kinazni inhibitor predstavljen 2007. godine kliničkom studijom kojom je u usporedbi s placebom pokazano produženje PFS-a. U studiju su bili uključeni pacijenti sa svjetlostaničnim tumorom bubrega, a u kojih je do progresije došlo nakon primjene prve linije terapije. PFS je bio 5,5 mjeseci kod sorafeniba u odnosu na 2,8 mjeseci kod placeba⁸.

Pazopanib je inhibitor tirozin-kinaze koji je dokazano jednako učinkovit poput sunitiniba u prvoj

liniji liječenja metastatskog raka bubrega. To je dokazano kliničkim ispitivanjem imena COMPARZ kojim je potvrđena jednaka učinkovitost lijeka odnosno usporediv PFS sa sunitinibom⁹.

Aksitinib je također lijek iz skupine inhibitora tirozin-kinaza. Lijek je odobren za nastavak liječenja pacijenata s uznapredovanim karcinomom bubrega nakon progresije po liječenju prvom linijom. Odobrenje je temeljeno na rezultatima kliničkog ispitivanja imena AXIS u kojemu su sudjelovala 723 pacijenta. Jedna grupa je bila lije-

Najčešće korišteni lijekovi su sunitinib, sorafenib, pazopanib, everolimus i temsirolimus. Odabir terapije ovisi o histološkom tipu karcinoma te stupnju rizika za njegovu progresiju. Primjena ovih lijekova dovodi do manjeg narušavanja kvalitete života nego kod citotoksične kemoterapije.

čena aksitinibom, a druga sorafenibom. Skupina pacijenata liječenih aksitinibom imala je dulji PFS u odnosu na onu liječenu sorafenibom (6,7 prema 4,7 mjeseci, $p < 0.0001$)¹⁰.

Kabozantinib je tirozin-kinazni inhibitor i c-met inhibitor novije generacije. Odobrenje za uporabu dobio je na osnovi rezultata kliničkog ispitivanja METEOR. U ovo kliničko ispitivanje bilo je uključeno 658 pacijenata s uznapredovanim karcinomom bubrega čija je bolest napredovala nakon inicijalnog liječenja anti-VEGFR lijekovima u

prvoj liniji liječenja. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine, od kojih je prva primala kabozantinib, a druga everolimus. Primarni cilj studije je bio odrediti PFS, a sekundarni cilj je bilo odrediti ukupno preživljenje. Skupina pacijenata liječenih kabozantinibom imala je dulji period bez znakova progresije bolesti (7,4 prema 3,8 mjeseci, $p < 0,001$), a isto tako i ukupno preživljenje¹¹.

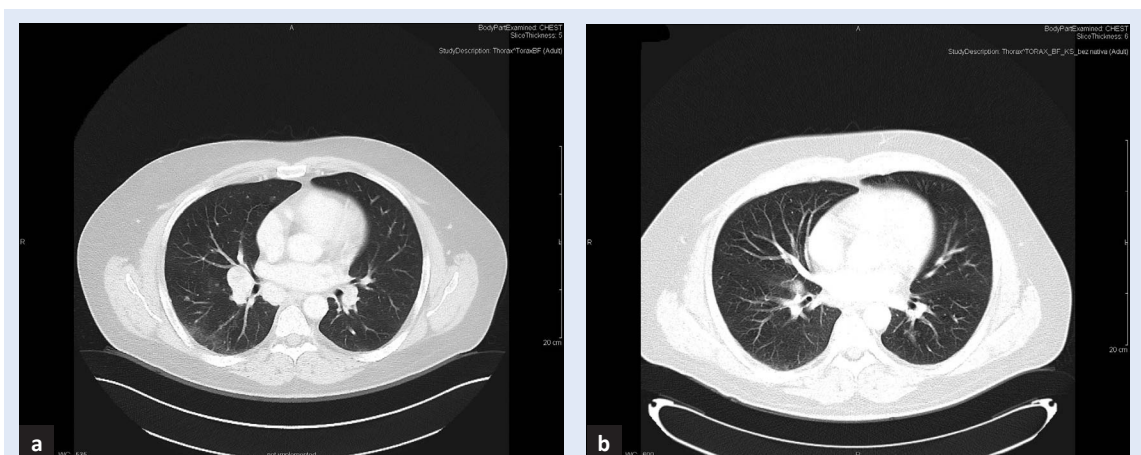
m-TOR inhibitori

Everolimus je inhibitor m-TOR signalnog puta. Registriran je za uporabu u drugoj liniji liječenja nakon progresije bolesti po primjeni jednog od tirozin-kinaznih inhibitora. Ovakav način uporabe temeljen je na RECORD-1 kliničkom ispitivanju koje je pokazalo dulji PFS u usporedbi s placebo (4,9 mjeseci prema 1,9 mjeseci) kao i produljenje u ukupnom preživljenju (14,8 prema 14,4 mjeseci)¹².

Temsirolimus spada također u skupinu m-TOR inhibitora. Efikasnost ovog lijeka potvrđena je kliničkim ispitivanjem faze 3 u pacijenata s uznapredovalom bolešću vrlo loše prognoze. Uspoređivana je učinkovitost temsirolimusa, interferona- α i kombinacije ovih lijekova. Rezultati su pokazali produljenje ukupnog preživljenja u pacijenata liječenih temsirolimusom u usporedbi s druge dvije skupine pacijenata (10,9 prema 7,3 i 8,4 mjeseci)¹³.

Monoklonska protutijela

Nivolumab je anti-PD1 monoklonsko protutijelo koje djeluje na aktivirane T limfocite tako da im



Slika 1. Pacijent s karcinomom bubrega i metastatskom bolešću (pluća). CT prikaz stanja bolesti u pacijenata prije početka liječenja sunitinibom (a) i nakon 2 mjeseca terapije (b) gdje se vidi značajna regresija metastatskih promjena u plućima (arhiva KBC-a Rijeka).

omogućava da prepoznaju, napadnu i unište tumorske stanice. Lijek je odobrila Europska agencija za lijekove (EMA) za liječenje raka bubrega nakon neuspjeha prve linije liječenja. Pozitivno mišljenje lijek je dobio po objavi rezultata kliničkog ispitivanja imena CheckMate 025. U ispitivanju je bilo uključeno 825 pacijenata podijeljenih u dvije skupine, od kojih je jedna bila liječena nivolumabom, a druga everolimusom. Primarni cilj ispitivanja bilo je ukupno preživljenje. Skupina liječena nivolumabom imala je prosječno ukupno preživljenje od 25 mjeseci u usporedbi sa skupinom liječenom everolimusom kod koje je ukupno preživljenje iznosilo 19, 6 mjeseci, što predstavlja 5 mjeseci više u odnosu na standardnu terapiju druge linije liječenja¹⁴.

RADIOTERAPIJA

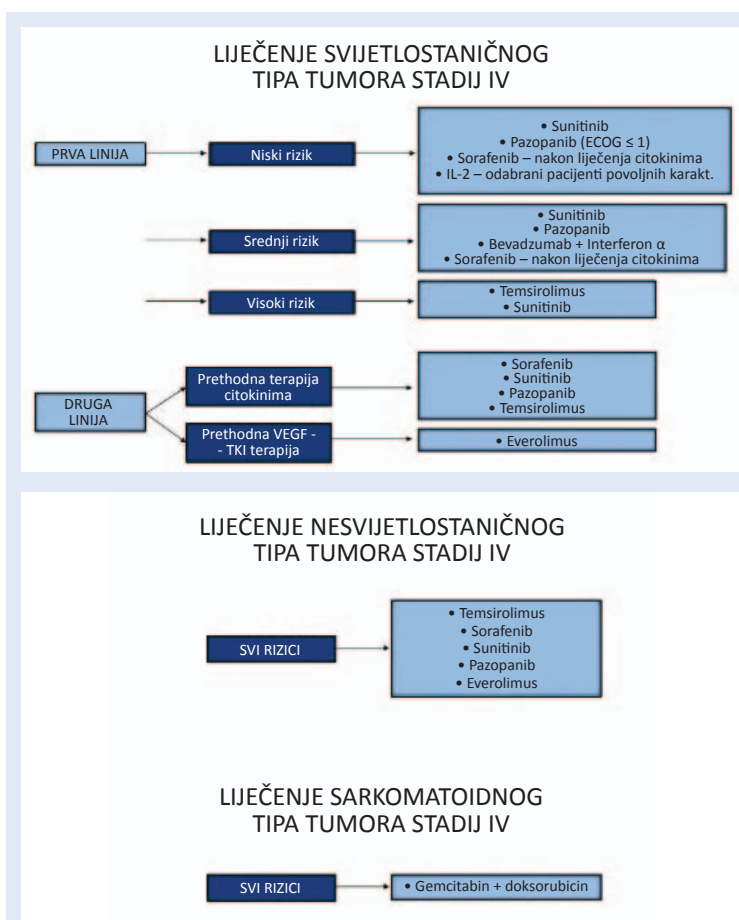
Radioterapija se u liječenju raka bubrega primjenjuje isključivo u palijativne svrhe, odnosno kod palijativnog zbrinjavanja koštanih i moždanih metastaza te pokušaja umanjivanja tegoba izazvanih pritiskom paketa metastatski promijenjenih limfnih čvorova na okolne strukture.

ADJUVANTNO LIJEČENJE

Dovršene su kliničke studije kojima je promatran adjuvantni učinak tirozin-kinaznih inhibitora nakon nefrektomije u pacijenata s nemetastatskom bolešću. Ispitivanja su rađena u pacijenata koji su inicijalno imali lokalno ograničenu bolest (nemetastatsku bolest) ali su imali visoki rizik za razvoj recidiva i/ili metastaza.

Prospektivno, randomizirano kliničko ispitivanje faze III S-TRAC (engl. Sunitinib *Trial in Adjuvant Renal Cancer*) ispitalo je učinak sunitiniba nakon nefrektomije u 670 pacijenata s visokim rizikom za napredovanje bolesti. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna liječena sunitinibom prema standardnom protokolu, a druga placebo. Primarni cilj ispitivanja bilo je preživljenje bez znakova bolesti. Skupina liječena sunitinibom imala je statistički značajno dulji period preživljenja bez znakova bolesti (6,8 godina prema 5,6 godina)¹⁵.

Drugo prospektivno kliničko ispitivanje faze III, imena ASSURE (engl. *Adjuvant Sorafenib and Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma*) uključiv-



Slika 2. Liječenje metastatskog karcinoma bubrega, ovisno o histološkom tipu i stupnju rizika za progresiju tumora (smjernice Hrvatskog onkološkog društva)

valo je 1.943 pacijenta s rakom bubrega visokog rizika za napredovanje bolesti. Pacijenti su bili podijeljeni u 3 skupine od kojih je jedna primala sorafenib godinu dana, druga sunitinib godinu dana, a treća placebo kroz godinu dana. Primarni ciljevi ove studije su bili ukupno preživljenje i razdoblje bez bolesti. Studija nije pokazala nikakve statistički značajne razlike između tri ispitivane skupine ni po pitanju ukupnog preživljenja kao niti po pitanju razdoblja bez znakova bolesti. U studiji je zabilježena značajno veća stopa toksičnih neželjenih učinaka u skupinama liječenim sorafenibom i sunitinibom¹⁶.

S obzirom na rezultate ovih dvaju recentnih studija još se ne može govoriti o dobrobiti adjuvantne terapije u pacijenata s nemetastatskim karcinomom bubrega, te će svakako biti potrebno provesti još kliničkih ispitivanja u vezi s ovakvom primjenom lijekova.

HRVATSKE SMJERNICE

Hrvatsko onkološko društvo donijelo je nacionalne smjernice za liječenje karcinoma bubrega, koje su shematizirano prikazane na slici 2¹⁷. U Republici Hrvatskoj u okviru onoga što financira Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje dostupna je većina lijekova o kojima se prethodno raspravljalo. Osiguravatelj u Republici Hrvatskoj omogućava liječenje najviše s dvije linije liječenja dok je u nekim drugim zemljama (i nama susjednima) moguće provoditi više linija liječenja, odnosno sve dok terapija pokazuje povoljan učinak. Za pretpostaviti je da će i najnovije terapijske mogućnosti (poput kabozantiniba i nivolumaba) postati dostupne u našoj zemlji.

ZAKLJUČAK

Prije desetak godina dijagnoza metastatskog raka bubrega predstavljala je neizlječivu bolest s veoma kratkim preživljenjem. Nove terapijske opcije u liječenju raka bubrega ovu su bolest, u određenih pacijenata, učinile kroničnom i zalječivom. Odgovor na liječenje može biti izuzetan i dovesti bolest u stanje potpune remisije kroz dulji vremenski period (mjereno godinama). Još uvijek nema jasnih dokaza da adjuvantno liječenje smanjuje rizik od povrata bolesti ili pojave metastatske bolesti. Kvaliteta života pacijenata koji se liječe zbog raka bubrega je dobra, osobito kada se uspoređuje s kvalitetom života pacijenata koji se liječe citotoksičnim kemoterapijama u drugim onkološkim bolestima. Suvremena onkološka terapija je značajno poboljšala i preživljenje i kvalitetu života pacijenata s metastatskim karcinomom bubrega.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Harris DT. Hormonal therapy and chemotherapy of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 1983;10:422-30.
- Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1988;15:195-209.
- Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995;22:42-60.
- Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Laird SL, Gazdar A et al. Expression of a multi-drug resistance gene in human tumors. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:116-24.
- Stadler WM, Huo D, George C. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003;170:1141-5.
- Bukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. *Oncology* 1999;13:801-10.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA et al. Activity of SU11248, a multi-targeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722-31.
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-65.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-81.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-13.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1814-23.
- Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375: 2246-54.
- Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2008-16.
- Petković M, Vrdoljak E, Pavlović Ružić I, Belev B, Omrčen T, Ledina D et al. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje oboljelih od raka bubrega. *Liječ Vjesn* 2012;134:5-8.