

Aktualny stan wiedzy o leczeniu ukierunkowanym molekularnie chorych na raka jasnokomórkowego nerki

Eric A. Singer, Gopal N. Gupta, Ramaprasad Srinivasan

Current Opinion in Oncology 2011; 23: 283-289.

CEL PRACY

Przeanalizowano rozwój metod ukierunkowanego leczenia chorych na raka jasnokomórkowego nerki (renal cell carcinoma, RCC) oraz najnowsze osiągnięcia na tym polu. Znakomita większość badań poświęconych nowotworom nerki dotyczy raka jasnokomórkowego, który jest najczęstszą odmianą RCC. Zrozumienie, że podstawą rozwoju postaci jasnokomórkowej RCC jest utrata funkcji białka von Hippel-Lindau, a następnie przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, przyczyniło się do stworzenia racjonalnego modelu służącego opracowaniu strategii leczenia ukierunkowanego na zaburzenia molekularne związane z progresją nowotworu.

OSTATNIE ODKRYCIA

Mimo zarejestrowania w ostatnich 5 latach sześciu leków o ukierunkowanym działaniu leczenie chorych na RCC zaawansowanego lub z przerzutami nadal stanowi problem kliniczny. Szybkie rozszerzenie możliwości terapeutycznych przyczyniło się od poprawy przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji nowotworu, choć długotrwałe całkowite odpowiedzi terapeutyczne są rzadkie. Różnorodność dostępnych metod leczenia utrudnia jednak wybór postępowania najwłaściwszego dla poszczególnych chorych, zaprojektowanie badań o odpowiednio porównywalnych ramionach i punktach końcowych, wyłonienie dobrze tolerowanych i skutecznych skojarzeń leków oraz sekwencji ich podawania, a także określenie roli i znaczenia leczenia ukierunkowanego przed i po operacji.

PODSUMOWANIE

W leczeniu chorych na RCC zaawansowanego lub z przerzutami zasadniczą rolę odgrywają leki, dla których punktami uchwytu są czynnik wzrostu śródbłonna naczyń i cel rapamycyny u ssaków. Trwają badania doświadczalne mające na celu opracowanie nowych strategii postępowania, a także dokładne wyjaśnienie znaczenia białka von Hippel-Lindau w szlaku przemian jasnokomórkowego RCC. Można się spodziewać, że obecne i zaplanowane na przyszłość badania pozwolą na opracowanie schematów terapeutycznych zawierających leki mniej toksyczne i skuteczniejsze, a także określą rolę leczenia skojarzonego u chorych na zaawansowanego RCC.

SŁOWA KLUCZOWE

jasnokomórkowy, cel rapamycyny u ssaków, rak nerkowokomórkowy, leczenie ukierunkowane, inhibitor kinazy tyrozynowej, czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, choroba von Hippel-Lindau

Dr Singer,

Urologic Oncology Branch,
Center for Cancer Research,
National Cancer Institute, National
Institutes of Health, Department
of Health and Human Services,
Bethesda, Maryland,
Stany Zjednoczone.

Dr Gupta,

Urologic Oncology Branch,
Center for Cancer Research,
National Cancer Institute, National
Institutes of Health, Department
of Health and Human Services,
Bethesda, Maryland,
Stany Zjednoczone.

Dr Srinivasan,

Urologic Oncology Branch,
Center for Cancer Research,
National Cancer Institute, National
Institutes of Health, Department
of Health and Human Services,
Bethesda, Maryland,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Ramaprasad Srinivasan, MD, PhD,
Urologic Oncology Branch,
Center for Cancer Research,
National Cancer Institute,
10 Center Drive Bldg 10 Rm 1-5940,
Bethesda, MD 20892, USA;
e-mail: ramasrin@mail.nih.gov

WPROWADZENIE

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u dorosłych w Stanach Zjednoczonych (zajmuje siódme miejsce wśród nowotworów u mężczyzn i ósme u kobiet). W 2010 r. stwierdzono 58 240 nowych zachorowań i 13 040 zgonów z tego powodu.¹ Ogólna częstość rozpoznawania raka nerki zwiększa się, przynajmniej częściowo, dzięki coraz powszechniejszemu stosowaniu przeglądowych badań obrazujących narządy, takich jak tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR).² Mimo coraz częstszego rozpoznawania raka nerki i podejmowania leczenia liczba zgonów z tego powodu nie zmniejsza się, w dużej mierze z powodu znacznej umieralności wśród chorych w stadium uogólnienia procesu nowotworowego.³

W ostatnich 5 latach zasady leczenia systemowego chorych na RCC zaawansowanego i z przerzutami (metastatic RCC, mRCC) uległy zdecydowanym zmianom. Nastąpiło to po zarejestrowaniu przez FDA sześciu leków o działaniu ukierunkowanym przeciwko szlakom przemian związanych z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) i celem rapamycyny u ssaków (mammalian target of rapamycin, mTOR). Leki hamujące aktywność VEGF w dużej mierze zastąpiły oparte na cytokinach schematy leczenia pierwszego rzutu u wielu chorych na jasnokomórkowego raka nerki, choć w wybranych sytuacjach właściwą metodą jest nadal podawanie dużych dawek interleukiny 2 (IL-2).^{4,5} Biorąc pod uwagę liczbę dostępnych obecnie metod leczenia, onkolog może się poczuć jak przysłowiowy człowiek z dwoma zegarkami, który nigdy nie jest pewien godziny, zaś wybór metody leczenia systemowego, którą należałoby zastosować, pozostaje niejednoznaczny. Autorzy niniejszego artykułu skupili się na postępach w metodach ukierunkowanego leczenia chorych na jasnokomórkowego RCC oraz wynikach ostatnich badań klinicznych i przedklinicznych poświęconych

temu zagadnieniu. Schematy ukierunkowanego leczenia chorych na RCC innego typu niż rak jasnokomórkowy przedstawiono niedawno w innym doniesieniu.^{6**} Gdy było to możliwe, badania wylaniano na podstawie nadanego im numeru narodowego doświadczenia klinicznego (National Clinical Trial, NCT), aby ułatwić czytelnikowi ich odnalezienie na stronie internetowej zawierającej rejestr badań klinicznych National Institutes of Health.⁷

PUNKTY KOŃCOWE BADAŃ I JAKOŚĆ ŻYCIA

Śledząc postęp w leczeniu chorych na raka nerki, warto przypomnieć osiągnięcia odnotowane w ostatniej dekadzie. W 2002 r. Motzer i wsp.⁸ przeprowadzili retrospektywną analizę danych pochodzących z sześciu badań prospektywnych, przeprowadzonych z udziałem 463 chorych na zaawansowanego raka nerki, leczonych w pierwszym rzucie interferonem α (IFN- α). Przeżycie bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) i przeżycie całkowite (overall survival, OS) wyniosły odpowiednio 4,7 i 13 miesięcy. Autorzy tego badania zaproponowali uznanie leczenia IFN- α za metodę standardową, z którą będą porównywane nowe metody. Następnie porównano z IFN- α aktywności takich leków jak sunitynib,⁹ temsyrolimus¹⁰ oraz bewacyzumab i stwierdzono, że są one skuteczniejsze. Natomiast w innych badaniach sorafenib,¹³ ewerolimus¹⁴ i pazopanib¹⁵ okazały się skuteczniejsze od placebo, choć założeniem wielu z tych protokołów było skupienie się na chorych, u których dotychczasowe leczenie cytokinami lub leczenie ukierunkowane przeciw VEGF okazało się nieskuteczne (tabela).

IFN- α przestano uważać za ramię kontrolne w badaniach randomizowanych, przy czym żadnego z leków stosowanych w formie monoterapii nie uznano za jego następcę w badaniach dotyczących leczenia pierwszego rzutu. W randomizowanych badaniach III fazy w grupie chorych dotąd nieleczonych wykazano, że zarówno

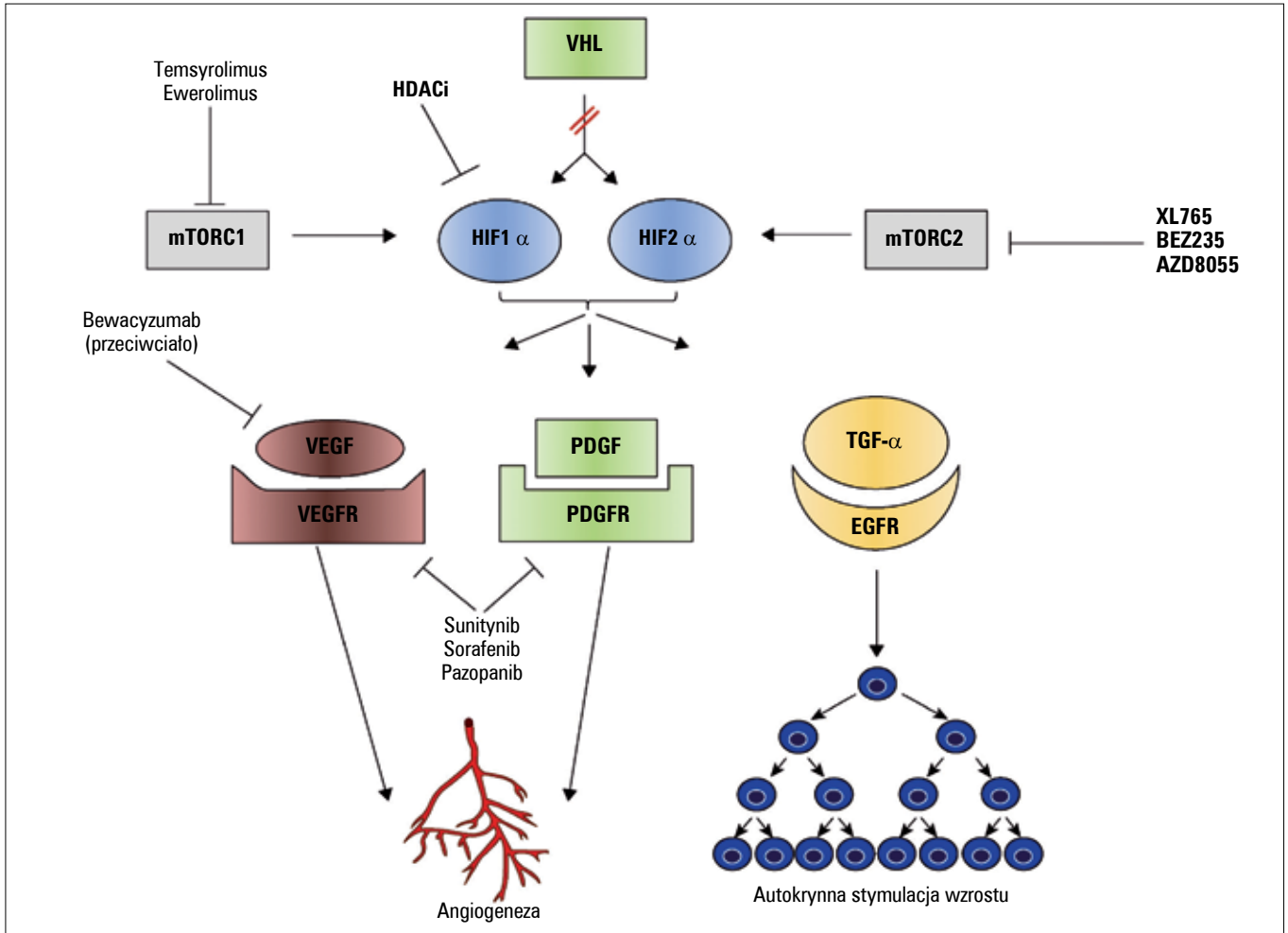
TABELA

Metody zarejestrowane przez FDA do leczenia chorych na zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki

Leczenie	Punkt uchwytu	Kolejność leczenia	Ramię kontrolne	Główny punkt końcowy
Bewacyzumab + IFN- α (AVOREN) ¹¹	VEGF	Pierwszy rzut	Placebo + IFN- α	OS
Bewacyzumab + IFN- α (CALGB) ¹²	VEGF	Pierwszy rzut	IFN- α	OS
Pazopanib ¹⁵	VEGFR	Pierwszy rzut lub nieskuteczność cytokin	Placebo	PFS
Sorafenib ¹³	VEGFR	Nieskuteczność cytokin	Placebo	OS
Sunitynib ⁹	VEGFR	Pierwszy rzut	IFN- α	PFS
Ewerolimus ¹⁴	mTOR	Nieskuteczność VEGFR	Placebo	PFS
Temsirolimus ¹⁰	mTOR	Pierwszy rzut	IFN- α	OS

IFN – interferon, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji nowotworu, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, VEGFR – receptor VEGF.

RYCINA



Szlaki przemian raka jasnokomórkowego nerki i punkty uchwytu leczenia o działaniu ukierunkowanym.

W większości samoistnych raków jasnokomórkowych nerki występuje mutacja genu *VHL*. W wyniku tej mutacji białko VHL nie powoduje degradacji czynników indukujących niedotlenienie (HIF) 1α i 2α. Nadmiernie gromadzący się HIF nasila transkrypcję kolejnych genów na szlaku przewodzenia sygnałów, w tym czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) i transformującego czynnika wzrostu α (TGF-α). Obecnie w leczeniu chorych wykorzystuje się przeciwciała, takie jak bewacyzumab, dla których punktem uchwytu jest VEGF, inhibitory kinazy tyrozynowej, w tym sunitynib, sorafenib i pazopanib, dla których punktami uchwytu są receptory VEGF i PDGF, a także inhibitory mTOR, takie jak temsyrolimus i everolimus, dla których punktem uchwytu jest kompleks 1 celu rapamycyny u ssaków (mTORC1). W kolejnych schematach należałoby uwzględnić leki ukierunkowane bezpośrednio na HIF, w tym inhibitory deacetyazy histonów (HDACi), a także leki hamujące pośrednio kompleks 2 celu rapamycyny u ssaków (mTORC2).

sunitynib, jak i temsyrolimus (stosowany u chorych na RCC obciążonych dużym ryzykiem) przyczyniają się do poprawy OS. Potwierdza to opinie, że – w zależności od badanej populacji – jeden z tych leków można przyjąć za odpowiednik do porównań z ocenianymi nowymi metodami postępowania. W kilku badaniach prowadzonych obecnie również inne leki, w tym sorafenib i pazopanib, wykazały wyraźną aktywność u chorych na RCC i uznano je za leki mogące służyć porównaniom z innymi schematami leczenia. Można mieć nadzieję, że bezpo-

średnie porównanie wymienionych leków między sobą pozwoli na wyłonienie postępowania standardowego, które stanie się podstawą do oceny przydatności kolejnych nowych strategii postępowania.

Przedmiotem poważnej debaty jest wybór właściwych punktów końcowych w badaniach oceniających skuteczność leków o ukierunkowanym działaniu. W kluczowych badaniach dotyczących tego zagadnienia głównymi punktami końcowymi były OS, PFS i całkowity odsetek odpowiedzi (overall response rate, ORR) (tabela).

Najbardziej przekonującym dowodem wyższości nowej metody leczenia nad dotychczasowym postępowaniem standardowym okazało się OS. Wyniki analiz OS prowadzonych w badaniach randomizowanych mogą jednak zaburzyć dostępność i rozpowszechnienie aktywnych leków u chorych, u których w trakcie stosowania przypisanego im leczenia nastąpiła progresja nowotworu. Ostatnio opublikowano końcowe wyniki dwóch randomizowanych badań III fazy, w których porównywano skuteczność IFN- α stosowanego wyłącznie lub w połączeniu z bewacyzumabem. W ramieniu bewacyzumabu stwierdzono znamienne poprawę PFS, natomiast brak wpływu na OS.^{11,12} Wyniki te mogą odzwierciedlać rzeczywiste różnice znaczenia PFS i OS, niewykluczone jednak, że korzystny wpływ na przeżycie całkowite został przysłonięty działaniem leków podawanych w kolejnych rzutach. Biorąc to pod uwagę, PFS prawdopodobnie mogłoby być głównym punktem końcowym z wyboru w wielu dalszych badaniach i zyskać powszechną akceptację jako namiastka aktywności leków wobec RCC.¹⁶

Jeśli bepośrednie porównanie dwóch różnych leków zarejestrowanych do leczenia chorych na mRCC nie wykazało jednoznacznie korzystniejszego wpływu jednego z nich na zmienne przeżycia, onkolodzy mogą się opierać się na wynikach oceny jakości życia (quality-of-life, QOL). Wybór metody stwarzającej szansę na przedłużenie czasu przeżycia opiera się wówczas na prawdopodobieństwie uzyskania poprawy jakości życia. Jest to szczególnie ważne po uwzględnieniu działań niepożądanych wywoływanych przez dostępne obecnie leki ukierunkowane molekularnie, co nie zawsze jest równoważone przez trwałą odpowiedź całkowitą (complete response, CR). Uzyskanie równowagi między ryzykiem powikłań a prawdopodobieństwem poprawy przeżycia mogłoby np. skłonić niektórych chorych do zaakceptowania toksycznego wpływu dużych dawek IL-2, gdyby ich stosowanie stwarzało szansę na wyleczenie. Ponieważ mechanizm działania poszczególnych leków należących do tej samej grupy preparatów o ukierunkowanym działaniu w znacznym stopniu się pokrywa, ich profile działań niepożądanych są dość podobne. Wydaje się jednak, że nowe leki oceniane w badaniach prowadzonych obecnie, takie jak tiwosanib lub aksytynib, będące wysoce wybiórczymi inhibitorami receptorów VEGF, cechuje korzystniejszy profil toksyczności przy zachowanej skuteczności. Z wymienionych powodów QOL powinno być zawsze rozważane jako jeden z punktów końcowych w badaniach porównujących nowe leki z sunitynibem lub sorafenibem. QOL może bowiem ułatwiać wybór leczenia, nawet jeśli nie stwierdza się różnic między punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia. Dostępne są wiarygodne metody oceny QOL swoistej dla raka nerki, które nie zostały jednak powszechnie przyjęte.^{17,18}

MECHANIZMY MOLEKULARNE LEŻĄCE U PODSTAW POWSTAWANIA I PROGRESJI RAKA NERKI

W większości jasnokomórkowych RCC występujących spontanicznie stwierdza się mutację genu supresorowego *VHL*¹⁹ (rycina). Utrata funkcji białka von Hippel-Lindau (VHL protein, pVHL) aktywuje szlaki sygnałowe związane z angiogenezą i czynnikami wzrostu na drodze konstytutywnej stabilizacji podjednostki alfa grupy aktywnych transkrypcyjnie białek, zwanych czynnikami indukującymi niedotlenienie (hypoxia-inducible factor, HIF).²⁰ HIF odgrywają główną rolę w zapoczątkowaniu rozwoju raka nerki, działają bowiem jak czynnik transkrypcyjny dla genów uczestniczących w angiogenezie, rozplemie komórek nowotworowych, przeżyciu komórek i progresji nowotworu, powstawaniu przerzutów, apoptozie oraz przemianie glukozy.²¹ Podjednostki alfa HIF podlegają też regulacji na poziomie translacyjnym czynników wzrostu przez szlak przekazywania sygnałów kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K): (PI3K)-AKT-mTOR.²² Wyjaśnienie znaczenia i mechanizmów szlaku przemian VHL/HIF pozwoliło na ocenę skuteczności, a następnie zarejestrowanie leków, dla których działania punktami uchwytu są osie VEGF i mTOR. Leki te wykazują wprawdzie początkowo wyraźną skuteczność wobec jasnokomórkowego RCC, jednak znakomita większość nowotworów staje się oporna na ich działanie na drodze różnych i słabo poznanych dotąd mechanizmów. Trwają prace nad zastosowaniem nowych leków i ich kojarzeniem z innymi metodami w leczeniu chorych na mRCC. Celem tych badań jest poznanie i opanowanie mechanizmów oporności oraz ograniczenie ryzyka poważnych działań niepożądanych.

AKTUALNY STAN BADAŃ KLINICZNYCH

Do powiększającej się listy leków zarejestrowanych przez FDA do leczenia chorych na RCC dołączono ostatnio pazopanib. Jest to inhibitor kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitor, TKI) drugiej generacji o działaniu ukierunkowanym na wiele punktów uchwytu. Pazopanib hamuje VEGFR1/2/3, PDGFR α/β oraz *c-kit*. Lek zarejestrowano do leczenia chorych na mRCC na podstawie opublikowanych niedawno wyników randomizowanego badania III fazy. Doświadczenie przeprowadzono z udziałem 435 chorych na RCC, którzy wcześniej otrzymywali nie więcej niż jeden rzut leczenia cytokinami.¹⁵ Chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej pazopanib lub do grupy placebo. Leczenie pazopanibem skutkowało znamiennej statystycznie poprawą PFS (mediana czasu PFS 9,2 vs 4,2 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,46, 95% przedział ufności [PU] 0,34-0,62, $p < 0,0001$), a także znamienym zwiększeniem ORR (30 vs 3%,

$p < 0,0001$). Oczekiwane są końcowe wyniki tego badania dotyczące OS. Skuteczność pazopanibu w leczeniu pierwszego rzutu chorych na zaawansowanego RCC jest obecnie porównywana z sunitynibem w badaniu III fazy COMPARZ (NCT00720941). Ponadto przydatność pazopanibu w leczeniu drugiego rzutu jest oceniana u chorych na mRCC przyjmujących wcześniej leki o działaniu ukierunkowanym przeciw VEGF, w badaniu II fazy o pojedynczym ramieniu (NCT00731211).

Poza liczną grupą antagonistów VEGF, już dostępnych na rynku, trwają badania II lub III fazy oceniające nowe leki, dla których punktem uchwytu jest szlak przemian VEGF. Opracowanie niektórych spośród tych leków, o bardziej wybiórczym działaniu na receptory VEGF (np. tiwozanib), jest próbą poprawy profilu toksyczności w porównaniu do dotychczas stosowanych metod. Inne natomiast leki analizowane są pod kątem zwiększenia aktywności wobec szlaku przemian VEGF dzięki hamowaniu zarówno angiogenezy, jak i bezpośrednio wzrostu nowotworu. Aksytynib jest lekiem nowej generacji, wybiórczym inhibitorem VEGFR, aktywnym wobec wszystkich trzech receptorów VEGF. W badaniu II fazy, przeprowadzonym z udziałem chorych na RCC opornego na leczenie cytokinami, stosowanie aksytynibu pozwoliło na uzyskanie ORR wynoszącego 44%, w tym dwóch CR.²³ Mediana czasu progresji nowotworu wyniosła 15,7 miesiąca, a mediana czasu OS 29,9 miesiąca. W innym badaniu II fazy wykazano aktywność aksytynibu u chorych, u których podczas wcześniejszego leczenia ukierunkowanego przeciw VEGFR nastąpiła progresja nowotworu. U 62 chorych, otrzymujących wcześniej sorafenib, leczenie aksytynibem przyniosło ORR wynoszący 22,6% i medianę PFS trwającą 7,4 miesiąca.²⁴ Skuteczność aksytynibu jest obecnie porównywana z sorafenibem u chorych, u których wcześniejsze leczenie cytokinami lub TKI nie powiodło się, w randomizowanym badaniu III fazy AXIS (NCT00678392).

Tiwozanib jest doustnym inhibitorem wielu VEGFR. Ostatnio lek oceniano w randomizowanym badaniu II fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Uczestniczyło w nim 272 chorych na RCC, z których u 83% była to postać jasnokomórkowa RCC.²⁵ Podkreślono korzystniejszy profil toksyczności tiwozanibu, ponieważ u mniej niż 10% wystąpiło nadciśnienie tętnicze 3 lub 4 stopnia według Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), rzadziej też w porównaniu do innych leków tego typu obserwowano zespół ręka-stopą, biegunkę, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz białkomocz. W grupie jasnokomórkowego RCC mediana PFS wyniosła 364 dni w porównaniu do 220 dni w grupie RCC o innym utkaniu histopatologicznym. Korzystny profil toksyczności tiwozanibu pozwala na kojarzenie leku z inhibitorami mTOR w dawkach aktywnych klinicznie. Trwa badanie I i II fazy oceniające skuteczność i profil

bezpieczeństwa leczenia skojarzonego tiwozanibem i temsyrolimusem. Rozpoczęto też badanie III fazy TIVO-1 (NCT01030783) porównujące tiwozanib z sorafenibem u nieleczonych dotąd chorych na zaawansowanego RCC.

W grupie chorych na zaawansowanego RCC oceniane są również inne leki cechujące się nowym lub odmiennym profilem aktywności antyangiogennej. Należą do nich regorafenib i dowitynib. Regorafenib hamuje zarówno VEGFR2, jak i TIE2, co może być korzystniejsze niż wyłączenie hamowanie osi VEGF. Dane pochodzące z badania fazy II, dotyczącego stosowania regorafenibu u chorych na mRCC, przedstawiono na 15 kongresie ECCO w 2009 r. Częściową odpowiedź uzyskano u 31% chorych, a stabilizację nowotworu u 50%. Dowitynib, TKI dostępny w formie doustnej, wykazuje aktywność wobec VEGFR1/2/3, PDGFR, c-kit, FLT3 oraz receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor, FGF) 1, 2 i 3. W wielu rodzajach nowotworów, w tym RCC, wykryto mutacje aktywujące receptory FGF lub ich ligandy. Sugeruje się, że mechanizmem wywołującym oporność na leczenie ukierunkowane na VEGFR jest przekazywanie sygnałów właśnie tą drogą.²⁶ Dowitynib jest obecnie oceniany w badaniach II fazy prowadzonych z udziałem chorych na mRCC. Przedstawiono wstępne wyniki niektórych z tych doświadczeń świadczące o możliwości uzyskania odpowiedzi częściowej (partial response, PR) i stabilizacji nowotworu.²⁷ Obecnie obszarem intensywnych badań jest dalsze wyjaśnienie mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie oporności na działanie leków hamujących aktywność szlaków związanych z VEGF oraz opracowanie strategii przeciwdziałających tym zjawiskom.

Poza osi VEGFR punktem uchwytu działania leków ukierunkowanych jest wiele innych cząsteczek, takich jak AKT. Działanie perifozyny jest ukierunkowane na domenę homologiczną plekstryny AKT i polega na zapobieganiu jej translokacji z błony plazmatycznej, po której następuje aktywacja kompleksów PDK1 i mTORC2. W dwóch badaniach II fazy, przeprowadzonych z udziałem chorych na zaawansowanego RCC, u których po leczeniu VEGFR TKI lub inhibitorem mTOR nastąpiła progresja nowotworu, zastosowanie perifozyny skutkowało w części przypadków stabilizacją nowotworu. Odnotowano także kilka obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych, a obserwowane działania niepożądane poddawały się leczeniu i były odwracalne.^{28,29}

W celu maksymalnego zahamowania kluczowych składników szlaku przemian HIF zaprojektowano nowe strategie leczenia skojarzonego. Polegają one zwykle na próbie wykorzystania potencjalnego działania synergistycznego między inhibitorami VEGF a lekami hamującymi szlak przemian mTOR. Większość ze schematów skojarzonego leczenia tego typu powoduje jednak poważne działania niepożądane, co wyklucza

możliwość ich oceny w badaniach II i III fazy. Wyjątkiem jest dobrze tolerowane połączenie bewacyzumabu i ewerolimisu oceniane w badaniu II fazy z pojedynczym ramieniem.^{30••} Leczenie okazało się skuteczne zarówno u chorych dotychczas nieleczonych (ORR 30%, mediana czasu PFS 9,1 miesiąca), jak i u chorych z progresją nowotworu po podawaniu sunitynibu lub sorafenibu (ORR 23%, mediana czasu PFS 7,1 miesiąca). Skuteczność ewerolimisu stosowanego wyłącznie lub w skojarzeniu z bewacyzumabem jest obecnie oceniana w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w którym uczestniczą chorzy z opornością na leczenie pierwszego rzutu inhibitorami VEGFR. Badanie jest prowadzone przez Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (NCT01198158).

Motzer i wsp.⁸ z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center sformułowali kryteria prognostyczne dla chorych na RCC leczonych cytokinami. Oparto się przy tym na stratyfikacji ryzyka obserwowanego zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach doświadczalnych. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 645 chorych otrzymujących różne leki hamujące szlaki przemian VEGF Heng i wsp.^{31•} częściowo potwierdzili słuszość tych kryteriów, a rozszerzyli je dodatkowo o zwiększoną liczbę granulocytów obojętnochłonnych oraz krwinek płytkowych. Trwają badania mające na celu potwierdzenie wiarygodności tych kryteriów w innych ośrodkach na podstawie niezależnych danych. Ich wyniki mogą udoskonalić przewidywanie rokowania u chorych otrzymujących leki o działaniu ukierunkowanym.

OSIĄGNIĘCIA W BADANIACH PRZEDKLINICZNYCH

W ostatniej dekadzie nastąpił znaczący postęp w opracowywaniu leków aktywnych wobec jasnokomórkowego RCC dzięki lepszemu poznaniu biochemicznych skutków inaktywacji VHL. Lepsze zrozumienie biologii mTOR i regulacji HIF umożliwiło zaprojektowanie strategii optymalizujących hamowanie tego szlaku przemian. Wiadomo obecnie, że mTOR występuje w formie dwóch kompleksów odmiennych biochemicznie i funkcjonalnie: mTORC1 i mTORC2. Uzyskane ostatnio dowody sugerują, że HIF-2 α , izoforma HIF uznawana za mającą duże znaczenie w pośredniczeniu w powstawaniu raka jasnokomórkowego nerki, jest regulowana raczej przez mTORC2 niż przez mTORC1.^{32••} Tymczasem konwencjonalne inhibitory mTOR, takie jak temsyrolimus i ewerolimus, hamują jedynie mTORC1. Ponadto działanie tych leków zapoczątkowuje ujemne sprzężenie zwrotne przyczyniające się do paradoksalnego zwiększenia aktywności mTORC2 i aktywacji AKT. Trwają prace nad opracowaniem kilku nowych inhibitorów kompleksów PI3K/mTORC1/2, które przełamywałyby ogranicze-

nia wynikające z wybiórczego hamowania mTORC1. W przeciwieństwie do dotychczas stosowanych leków hamujących głównie HIF-1 α te podwójne inhibitory mTOR wyraźnie zmniejszają stężenia HIF-1 α i HIF-2 α . W modelach zwierzęcych przeszczepów obcogatunkowych uzyskiwano dzięki temu większą aktywność przeciwnowotworową.^{33•} Wśród inhibitorów mTOR o podwójnym działaniu, których skuteczność wobec zaawansowanych nowotworów litych jest obecnie oceniana w badaniach I fazy, są: XL765 (NCT00485719), AZD8055 (NCT00973076) i BEZ235 (NCT01195376).

W niedawnych badaniach przedklinicznych wykazano przeciwnowotworowe działanie inhibitorów deacetylazy histonów (histone deacetylase, HDAC) na komórki RCC. Wiadomo, że leki z tej grupy wpływają na ekspresję genów na drodze hiperacetytacji histonów, ograniczając przez to transkrypcję HIF-1 α i VEGF.³⁴ Inhibitory HDAC sprzyjają też degradacji proteosomalnej HIF-1 α w sposób niezależny od tlenu i pVHL.³⁵ Wiele z tych leków jest przedmiotem prowadzonych obecnie badań z udziałem ludzi. Oceniano skuteczność monoterapii worynostatem i stwierdzono wydłużenie czasu stabilizacji nowotworu u chorych na RCC.³⁶ Trwają kolejne badania dotyczące stosowania worynostatu w monoterapii (NCT00278395) oraz w skojarzeniu z bewacyzumabem (NCT00324870) lub ridaforolimusem (NCT01169532).

Chociaż największe zainteresowanie w przypadku RCC skupia się na opracowywaniu leków z grupy inhibitorów przekazywania sygnałów, prowadzone są również, oparte na ograniczonym materiale klinicznym, badania dotyczące immunomodulatorów, mające na celu powtórzenie pojedynczych CR i długotrwałych remisji osiąganych dzięki podawaniu IL-2. Coraz większe zainteresowanie budzi IL-21, należąca do rodziny IL-2. W badaniach na modelu zwierzęcym RCC udowodniono jej większą skuteczność przeciwnowotworową w porównaniu z IL-2.³⁷ We wczesnych badaniach rekombinowana IL-21 była dobrze tolerowana, a w doświadczeniu I fazy z udziałem chorych na mRCC lub czerniaka spowodowała stabilizację nowotworu w 89% przypadków.³⁸ U czterech chorych na RCC uzyskano także PR.³⁸ Trwa badanie I-II fazy dotyczące oceny skuteczności skojarzenia IL-21 z sorafenibem u chorych na jasnokomórkowego RCC z przerzutami (NCT00389285).

LECZENIE NEOADIUWANTOWE I ROLA NEFREKTOMII CYTOREDUKCYJNEJ W EPOCE LEKÓW O UKIERUNKOWANYM DZIAŁANIU

Wiadomo, że hamowanie szlaków przemian VEGF i mTOR jest skuteczne u chorych na mRCC, nie ustalono jednak metod kojarzenia leków o takim działaniu

z operacją wykonywaną z intencją uzyskania poprawy wyników pierwotnego leczenia. W kilku badaniach oceniano możliwość zastosowania i przydatność neoadiuwantowego podawania inhibitorów VEGF. Teoretycznie korzyści wynikające z leczenia poprzedzającego operację polegają na możliwości oceny rzeczywistej reakcji pierwotnego ogniska nowotworu na leczenie ukierunkowane, zmniejszeniu stopnia zaawansowania i redukcji krążących komórek nowotworowych.^{39,40} Wyniki wczesnych badań sugerują, że takie postępowanie skutkuje nieznaczną regresją pierwotnego ogniska nowotworu oraz zmniejszeniem zaawansowania wystarczającym, by w niektórych przypadkach stało się możliwe usunięcie guza uznanego wcześniej za nieresekcyjny.^{41,42} Wykazano wprawdzie ogólnie możliwą do akceptacji tolerancję leków o działaniu ukierunkowanym, niemniej jednak dotychczas zgromadzono zbyt mało danych świadczących o bezpieczeństwie operacyjnego usunięcia nowotworu po takim leczeniu. W kilku badaniach obserwowano zwiększenie liczby powikłań po operacji wykonanej u chorych leczonych uprzednio sunitynibem, sorafenibem lub bewacyzumabem.^{43,44}

Koncepcja wykorzystania leczenia neoadiuwantowego jest atrakcyjna z wielu powodów. Jej upowszechnienie wymaga jednak dalszej oceny w randomizowanych badaniach klinicznych. Kolejnym zagadnieniem, które należy wyjaśnić, jest rola i rzeczywiste znaczenie nefrektomii cytoredukcyjnej u chorych na RCC z przerzutami otrzymujących leki ukierunkowane przeciw VEGF. Uznawane obecnie przekonanie o znaczeniu nefrektomii zmniejszającej masę nowotworu opiera się na danych zgromadzonych w okresie leczenia cytokinami, niemniej jednak chirurgię powszechnie stosuje się jako wstęp do leczenia ukierunkowanego.

Wyniki prowadzonych obecnie badań mają wyjaśnić te ważne zagadnienia. Prowadzone przez EORTC doświadczenie SUTRIME (NCT01099423) jest badaniem III fazy z udziałem 458 chorych na RCC, u których wyjściowo wykryto przerzuty. Chorzy są przydzielani losowo do grupy wyłącznej nefrektomii lub do grupy, w której nefrektomię poprzedza leczenie sunitynibem. Głównym punktem końcowym jest PFS. Natomiast CARMENA (NCT00930033) jest randomizowanym badaniem III fazy porównującym skuteczność monoterapii sunitynibem ze skutecznością nefrektomii cytoredukcyjnej, a następnie leczenia sunitynibem.

LECZENIE ADIUWANTOWE CHORYCH NA RAKA JASNOKOMÓRKOWEGO NERKI

U części chorych, u których RCC wydaje się ograniczony do narządu lub zaawansowany miejscowo, istnieje ryzyko progresji po usunięciu nerki. Leczenie

adiuwantowe przynosi korzystne wyniki u chorych na kilka różnych nowotworów złośliwych. Nie stwierdzono natomiast poprawy wyników u chorych na RCC, u których zastosowano uzupełniająco po operacji schematy zawierające cytokiny, radioterapię i talidomid.⁴⁵⁻⁴⁷ Trwa kilka randomizowanych badań III fazy oceniających wpływ adiuwantowego podawania leków hamujących szlaki przemian VEGF na PFS i OS, a także bezpieczeństwo i tolerancję tego postępowania. W 2007 r. rozpoczęto S-TRAC (NCT00375674), randomizowane badanie o dwóch ramionach, z podwójnie ślepą próbą. Chorzy uznani za obciążonych dużym ryzykiem nawrotu na podstawie University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS) są przydzielani losowo do grupy otrzymującej przez rok sunitynib lub do grupy placebo. Trwa nabór uczestników tego badania. ASSURE (NCT00326898) jest dużym badaniem z podwójnie ślepą próbą, do którego ma być włączonych 2000 chorych. Chorzy na RCC w stopniu zaawansowania pT1b, G3-4, pT2-T4 lub z jakąkolwiek cechą T i przerzutami w węzłach chłonnych są po nefrektomii przydzielani losowo do jednej z grup otrzymujących sunitynib, sorafenib lub placebo. Głównym punktem końcowym jest przeżycie bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS). Gromadzenie danych ma być ukończone w 2016 r. Ostatnim z prowadzonych obecnie badań jest SORCE (NCT00492258), trójramienne randomizowane badanie III fazy, w którym uczestniczą chorzy obciążeni dużym lub pośrednim ryzykiem nawrotu nowotworu według punktacji w skali Leibovicha. Są oni przydzielani losowo do grupy otrzymującej przez 3 lata placebo lub do grupy otrzymującej przez 2 lata placebo i sorafenib podawany przez rok albo do grupy otrzymującej sorafenib przez 3 lata. Szacuje się, że główne dane kliniczne zostaną zgromadzone do końca 2012 r. Wyniki tych badań są oczekiwane z niecierpliwością, pozwolą bowiem określić rzeczywistą rolę i znaczenie uzupełniającego nefrektomię leczenia o ukierunkowanym działaniu.

PODSUMOWANIE

Leczenie o ukierunkowanym działaniu nadal jest nieodłączną składową postępowania u chorych na RCC zaawansowanego lub z przerzutami. Na całym świecie są prowadzone badania oceniające nowe leki oraz nowe schematy postępowania skojarzonego. Wykazano skuteczność leczenia o ukierunkowanym działaniu, ale wiele w tym zakresie pozostaje jeszcze do zrobienia.⁴⁸

Doświadczenia uzyskane w leczeniu chorych na jasnokomórkowego RCC należy przenieść na chorych na raka nerki o innym utkaniu histopatologicznym. Tacy chorzy są zwykle wykluczani z dużych badań klinicznych poświęconych rakowi nerki.⁶⁰⁰ Konieczne jest też

przeprowadzenie dalszych badań mających na celu wyłączenie czynników pozwalających przewidzieć wrażliwość lub oporność nowotworu na leczenie, a także markerów biologicznych pozwalających przewidywać i śledzić odpowiedź terapeutyczną.⁴⁹ Ponadto nie określono jednoznacznie roli leczenia systemowego stosowanego neoadiuwantowo lub adiuwantowo. Odpowiedź na te i inne ważne pytania dotyczące postępowania u chorych na zaawansowanego raka nerki wymaga od urologów i onkologów prowadzenia dalszych badań klinicznych na poziomie miejscowym, regionalnym i krajowym, poświęconych temu nowotworowi.

PIŚMIENNICTWO

• szczególnie interesujące • • wyjątkowo interesujące

- 1 Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277–300.
- 2 Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *J Am Med Assoc* 1999;281:1628–1631.
- 3 Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, et al. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1331–1334.
- 4 Rini BI. Metastatic renal cell carcinoma: many treatment options, one patient. *J Clin Oncol* 2009;27:3225–3234.
- 5 Di Lorenzo G, Autorino R, Sternberg CN. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. *Eur Urol* 2009;56:959–971.
- 6 Singer EA, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Targeted therapies for nonclear renal cell carcinoma. *Target Oncol* 2010;5:119–129.
- Najnowszy przegląd metod ukierunkowanego leczenia chorych na RCC o utkaniu innym niż rak jasnomórkowy.
- 7 NIH. Clinical trials registry. 2010 [cited 2010 November 24]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- 8 Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289–296.
- 9 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib *versus* interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–124.
- 10 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–2281.
- 11 Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon α -2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (avoren): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144–2150.
- 12 Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon α *versus* interferon α monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28:2137–2143.
- 13 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–134.
- 14 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final

results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256–4265.

- 15 Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–1068.
- 16 Pal SK, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma: understanding their impact on survival. *Target Oncol* 2010;5:131–138.
- 17 Cella D, Yount S, Du H, et al. Development and validation of the functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (fksi). *J Support Oncol* 2006;4:191–199.
- 18 Cella D, Yount S, Brucker PS, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health* 2007;10:285–293.
- 19 Beroukhi R, Brunet JP, Di Napoli A, et al. Patterns of gene expression and copy-number alterations in von-hippel lindau disease-associated and sporadic clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res* 2009;69:4674–4681.
- 20 Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2163–2172.
- 21 Semenza GL. Targeting hif-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3:721–732.
- 22 Hay N. The akt-mTOR tango and its relevance to cancer. *Cancer Cell* 2005;8:179–183.
- 23 Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8:975–984.
- 24 Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4462–4468.
- W grupie chorych na raka opornego na działanie cytokin uzyskano dwie CR po leczeniu aktywnym, TKI nowszej generacji, cechującym się korzystniejszym profilem działań niepożądanych.
- 25 Bhargava P, Esteves B, Nosov D, et al. Updated activity and safety results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT) of av-951, a potent and selective VEGFR 1, 2 and 3 kinase inhibitor, in patients with renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2009;27:Abstract 5032.
- 26 Emoto N, Isozaki O, Ohmura E, et al. Basic fibroblast growth factor (fgf-2) in renal cell carcinoma, which is indistinguishable from that in normal kidney, is involved in renal cell carcinoma growth. *J Urol* 1994;152(5 Pt 1):1626–1631.

OŚWIADCZENIE

Badanie było finansowane przez Intramural Research Program of the NIH, National Cancer Institute, Center for Cancer Research.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, May 2011, 23 (3): 283–289, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

27 Angevin E, Lopez J, Pande A, et al. Tkt258 (dovitinib lactate) in metastatic renal cell carcinoma (MRCC) patients refractory to approved targeted therapies: a phase I/II dose finding biomarker study. *J Clin Oncol* 2009;27:28

28 Cho D, Figlin RA, Flaherty K, et al. A phase II trial of perfosine in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have failed tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2009;27:Abstract 5101.

29 Vogelzang N, Hutson TE, Samlowski W, et al. Phase II study of perfosine in metastatic renal cell carcinoma (RCC) progressing after prior therapy (rx) with a VEGF receptor inhibitor. *J Clin Oncol* 2009;27:Abstract 5034.

30 Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, et al. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:2131–2136.

•• Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność kojarzenia inhibitorów VEGF z inhibitorami mTOR.

31 Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794–5799.

• Przedstawiono potencjalny model rokowniczy dla chorych na mRCC otrzymujących leki o ukierunkowanym działaniu.

32 Toschi A, Lee E, Gadir N, et al. Differential dependence of hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α on mTORC1 and mTORC2. *J Biol Chem* 2008;283:34495–34499.

•• Pierwsze badanie, w którym wykazano zależność HIF-2 od mTORC2 oraz uzasadniono słuszność hamowania zarówno mTORC1, jak i mTORC2.

33 Cho DC, Cohen MB, Panka DJ, et al. The efficacy of the novel dual pi3-kinase/mTOR inhibitor nvp-bez235 compared with rapamycin in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010;16:3628–3638.

• Badanie przedkliniczne, w którym stwierdzono znakomitą odpowiedź linii komórkowych RCC na jednoczesne hamowanie mTORC1/2 i PIK3CA.

34 Ellis L, Hammers H, Pili R. Targeting tumor angiogenesis with histone deacetylase inhibitors. *Cancer Lett* 2009;280:145–153.

35 Qian DZ, Kachhap SK, Collis SJ, et al. Class II histone deacetylases are associated with vhl-independent regulation of hypoxia-inducible factor 1 α . *Cancer Res* 2006;66:8814–8821.

36 Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, et al. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3923–3931.

- 37 Frederiksen KS, Lundsgaard D, Freeman JA, et al. IL-21 induces *in vivo* immune activation of nk cells and cd8(+) t cells in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57:1439–1449.
- 38 Thompson JA, Curti BD, Redman BG, et al. Phase I study of recombinant interleukin-21 in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2034–2039.
- 39 Kroeger N, Gajda M, Zanow J, et al. Downsizing a tumor thrombus of advanced renal cell carcinoma with neoadjuvant systemic therapy and resulting histopathological effects. *Urol Int* 2010;84:479–484.
- 40 Tan KV, Namdarian B, Costello AJ, et al. Potential use of circulating endothelial cells as a biomarker of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2009. [Epub ahead of print]
- 41 Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008;102:692–696.
- Pierwsze badanie, w którym nefrektomię cytoredukcyjną poprzedzono leczeniem mającym na celu zmniejszenie masy nowotworu.
- 42 Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:518–523; discussion 523.
- 43 Jonasz E, Wood CG, Matin SF, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4076–4081.
- 44 Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol* 2009;182:881–886.
- 45 Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-n1 as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an eastern cooperative oncology group/intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214–1222.
- 46 Margulis V, Matin SF, Tannir N, et al. Randomized trial of adjuvant thalidomide *versus* observation in patients with completely resected high-risk renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73:337–341.
- 47 Kjaer M, Iversen R, Hvidt V, et al. A randomized trial of postoperative radiotherapy *versus* observation in stage ii and iii renal adenocarcinoma. A study by the copenhagen renal cancer study group. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21:285–289.
- 48 Vogelzang NJ, Another step toward the cure of metastatic renal cell carcinoma? *J Clin Oncol* 2010;28:5017–5019.
- 49 Garcia JA, Cowey CL, Godley PA. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2009;21:266–271.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.
Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

Rak nerkowokomórkowy nie należy do nowotworów o dużej częstości występowania – w Polsce jest ostatnio rozpoznawany u około 4000 chorych rocznie. Wśród wszystkich nowych rozpoznań nowotworów złośliwych rak nerkowokomórkowy stanowi około 4% u mężczyzn oraz około 2,5% u kobiet.¹ Zainteresowanie tym nowotworem jest związane przede wszystkim z niekorzystnym rokowaniem u większości chorych (w Polsce prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia wynosi dla mężczyzn i kobiet łącznie około 50%, a z powodu raka nerkowokomórkowego umiera rocznie ponad 2500 chorych).² Krajowy Rejestr Nowotworów wskazuje, że podczas najbliższych kilkunastu lat należy oczekiwać zmniejszenia współczynników zachorowalności i umieralności w populacjach osób młodszych oraz w średnim wieku, natomiast zagrożenia w grupie osób po 65 r.ż. będą wzrastać.³

Niekorzystne rokowanie dotyczy przede wszystkim chorych, u których rozpoznano zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (średnie przeżycie wynosi około 12 miesięcy, aczkolwiek istnieją znaczne różnice pod względem rokowania u chorych na różne typy histologiczne omawianego nowotworu, które są związane z odmiennymi zaburzeniami genetycznymi i molekularnymi).^{4,5} Rak nerkowokomórkowy może mieć bardzo nietypowy przebieg naturalny – często obserwowana jest gwałtowna progresja

choroby, ale również występują długotrwałe okresy stabilizacji nowotworu u chorych niepoddawanych leczeniu oraz samoistne regresje związane z zależnością od mechanizmów immunologicznych.⁶ Wspomniane zjawiska należy uwzględniać podczas interpretacji wyników badań klinicznych nowych leków u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Ostatnie lata przyniosły zasadniczy postęp w poznaniu genetycznych i molekularnych uwarunkowań raka nerkowokomórkowego, a zwłaszcza raka jasnokomórkowego nerki. Omawiany artykuł podsumowuje wyniki dotychczas przedstawionych badań z losowym doбором chorych, których przedmiotem była ocena skuteczności kilku nowych leków (sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, bewacyzumabu, temsytrolimusu i ewerolimusu) u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (przede wszystkim raka jasnokomórkowego). Autorzy wskazują na korzyści związane z wprowadzeniem wspomnianych leków, przy czym nie pomijają w omówieniu wątpliwości co do zastosowania poszczególnych leków w praktyce klinicznej.

Wątpliwości te zawierają bardzo wiele elementów, które zdaniem komentatora wymagają wyjaśnienia oraz powinny być uwzględniane podczas prób włączania nowych leków do praktyki klinicznej.

Jedynie w niektórych z omawianych badań przyjęto za główny cel ocenę wpływu nowego leku na czas przeżycia całkowitego (wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby nie jest całkowicie obiektywnym wykładnikiem wartości przeciwnowotworowego leczenia). W części badań nowy lek porównywano z placebo. Nie we wszystkich badaniach założono porównawczą ocenę wskaźników jakości życia chorych, co ma szczególne znaczenie wobec dość częstego występowania działań niepożądanych nowych leków (wśród uczestników części badań obserwowano znaczny odsetek chorych,

którzy nie ukończyli leczenia z powodu jego działań niepożądanych). W niektórych badaniach uwzględniano chorych na raka nerkowokomórkowego o różnej budowie histologicznej, aczkolwiek zwykle dominowali chorzy na raka jasnokomórkowego. Nie przeprowadzono dotychczas bezpośrednich porównań nowych leków zarówno w ramach pierwszej, jak i drugiej linii leczenia. Wartość metodyki wymienionych badań zmniejsza fakt, że dotychczas nie określono w wiarygodny sposób wartości wskaźnika rokowniczego, używanego w ocenie przydatności immunoterapii,⁷ dla leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie.

Najważniejszym jednak zastrzeżeniem wobec wszystkich sześciu omawianych leków jest to, że nie zidentyfikowano wartościowych czynników predykcyjnych, pozwalających na wyłonienie chorych, u których zastosowanie każdego z tych leków mogłoby się okazać korzystne. Nie określono też wskaźników do wykorzystania poszczególnych leków ani nie porównano nawzajem ich skuteczności w konkretnych sytuacjach klinicznych (np. sunitynibu z pazopanibem lub bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia oraz sorafenibu z ewerolimusem lub pazopanibem w drugiej linii leczenia). Wspomniane kontrowersje, które są konsekwencją złego planowania badań klinicznych, utrudniają wprowadzenie finansowania takiego leczenia u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Wartość omawianego artykułu wynika przede wszystkim z przedstawienia możliwości dalszego rozwoju w zakresie leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego. Dotychczas nie zostały ostatecznie wyjaśnione złożone mechanizmy mo-

lekularne, które stanowią podłoże powstania i rozwoju omawianego nowotworu oraz mogą mieć istotne znaczenie dla wprowadzenia nowych metod leczenia i optymalizacji wskaźników do stosowania leków dostępnych obecnie. Drugim obszarem, który wymaga przeprowadzenia dalszych badań, jest zastosowanie nowych leków w postępowaniu poprzedzającym lub uzupełniającym operację wykonywaną powodu raka nerkowokomórkowego. Wydaje się, że badania nad określeniem miejsca nowych leków o ukierunkowanym działaniu w postępowaniu skojarzonym jest szczególnie interesujące.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Warszawa 2010.
- 2 Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Warszawa 2009.
- 3 Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Warszawa 2009.
- 4 Brugarolas J. Renal-cell carcinoma – molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 2007;356:185-187.
- 5 Kaelin WG. The von Hippel-Lindau tumor suppression protein and clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:680-684.
- 6 Larkin JMG, Kipps ELS, Powell CJ, Swanton C. Review: systemic therapy for advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2009;1:15-27.
- 7 Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:454-463.