

Aktualny stan wiedzy na temat raka nerkowokomórkowego

W. Kimryn Rathmell, Paul A. Godley

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 250-256.

Dr Rathmell,

Department of Medicine,
Division of Hematology
and Oncology,
Lineberger Comprehensive
Cancer Center,
University of North Carolina,
Chapel Hill, Karolina Północna,
Stany Zjednoczone.

Dr Godley,

Department of Medicine,
Division of Hematology
and Oncology,
Lineberger Comprehensive
Cancer Center,
University of North Carolina,
Chapel Hill, Karolina Północna,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

W. Kimryn Rathmell, MD, PhD,
450 West Drive, CB 7295,
Lineberger Cancer Center,
Room 21-237, Chapel Hill,
NC 27599, USA;
e-mail: Rathmell@med.unc.edu

CEL PRACY

Przeanalizowano najnowsze osiągnięcia w zrozumieniu zaburzeń genetycznych i molekularnych związanych z rakiem nerkowokomórkowym (renal cell carcinoma, RCC) oraz podsumowano najnowsze metody leczenia ukierunkowanego, zmieniające podejście terapeutyczne.

OSTATNIE ODKRYCIA

Częstość występowania RCC systematycznie się zwiększa. W Stanach Zjednoczonych zajmuje on 7 i 8 miejsce wśród najczęstszych nowotworów odpowiednio u mężczyzn i u kobiet. Ważnym czynnikiem w rozwoju jasnokomórkowego RCC jest delecja allelu zawierającego gen von Hippel-Lindau (*VHL*), która występuje jednak również w nowotworach cechujących się ekspresją *HIF1* i *HIF2* lub wyłącznie *HIF2*, co wiąże się z aktywacją innych szlaków przemian. W nowotworach charakteryzujących się delecją allelu zawierającego gen *VHL* zachodzą też dodatkowe zaburzenia molekularne, które wydają się odgrywać zasadniczą rolę w progresji. Zastosowanie leczenia o ukierunkowanym działaniu przyczyniło się do poprawy przeżycia całkowitego. Nowe metody obrazowej oceny odpowiedzi terapeutycznej na takie leczenie mogą dostarczyć dodatkowych informacji o aktywności leków u poszczególnych chorych. Trwają badania oceniające rolę adiuwantowego leczenia z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonna naczyń.

PODSUMOWANIE

Wiedza o biologii RCC dynamicznie się pogłębia. Analizowane są nowe metody leczenia o ukierunkowanym działaniu, a także nowe strategie postępowania i oceny odpowiedzi terapeutycznej pozwalające przewidzieć ostateczny wynik leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE

zespół Birt-Hogg-Dubé, czynnik indukujący hipoksję, cel rapamycyny u ssaków, rak nerkowokomórkowy, inhibitor kinazy tyrozynowej, czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, choroba von Hippel-Lindau

WPROWADZENIE

Częstość zachorowań na raka nerkowokomórkowego (RCC) systematycznie się zwiększa. Coraz większe zainteresowanie budzą nowe odkrycia dotyczące biologii i leczenia chorych na ten często nietypowo przebiegający nowotwór. Ważnym czynnikiem indukującym rozwój RCC w postaci raka jasnokomórkowego jest mutacja genu von Hippel-Lindau (*VHL*). W ostatnich latach zaszły też znaczące zmiany w zakresie strategii leczenia chorych na RCC. Tylko w 2009 r. FDA zarejestrowała trzy nowe leki, które mogą być stosowane w tej grupie chorych.

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ROZWÓJ RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

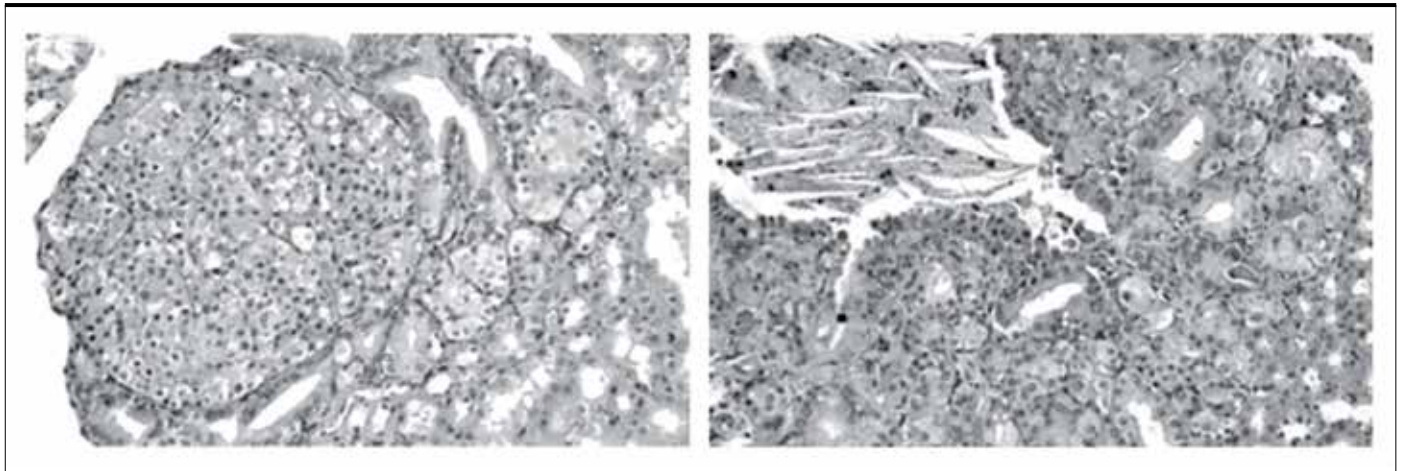
Odsetek przypadków raka nerkowokomórkowego wśród wszystkich nowotworów złośliwych systematycznie się zwiększa. W Stanach Zjednoczonych oczekuje się rozpoznania w bieżącym roku 58 000 nowych zachorowań na RCC, co odzwierciedla zwiększającą się częstość jego występowania.¹ Ta stała tendencja, utrzymująca się od ponad 20 lat, jest skutkiem coraz częstszego przypadkowego rozpoznawania zmian w nerce na podstawie badań obrazowych. W tym samym czasie nie zmniejszyła się jednak umieralność z powodu RCC, co oznacza, że częstsze rozpoznawanie nie jest wyłącznie wynikiem wczesnego wykrywania. Taki stan, przy jednoczesnym spadku zachorowalności na niektóre inne nowotwory, spowodował, że w Stanach Zjednoczonych RCC stał się siódmym wśród najczęściej rozpoznawanych nowotworów wśród mężczyzn i odpowiednio ósmym wśród kobiet.¹ W sumie oczekuje się, że 1 na 70 osób zachoruje na RCC.

POSTĘPY W WIEDZY NA TEMAT GENETYKI I BIOLOGII RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Wśród ostatnich osiągnięć w dziedzinie biologii RCC należy odnotować coraz częstsze wykrywanie zaburzeń molekularnych związanych z genem *VHL*. Gordan i wsp.^{2•} opisali ostatnio występowanie trzech podgrup raków jasnokomórkowych, w tym nowotworów pozbawionych mutacji *VHL* (pozbawionych też ekspresji *HIF1* lub *HIF2*) oraz raków z mutacją lub hipermetylacją *VHL*, które dzielą się dalej na nowotwory ze współistniejącą ekspresją *HIF1/HIF2* lub jedynie z ekspresją *HIF2*. Chociaż wpływ tych zaburzeń na rozwój nowotworu nie jest dokładnie poznany, stwierdza się wyraźne oddziaływanie fenotypów molekularnych na ekspresję genów nowotworu oraz aktywację związanych z nimi szlaków sygnałowych. Zwłaszcza nowotwory z mutacją *VHL* i ekspresją *HIF2* cechuje aktywacja szlaku sygnałowego *myc* i zaburzenia regulacji prawidłowego cyklu komórkowego.^{2•} Ponadto analiza ekspresji genów i genomu guzów nerki zarówno sporadycznych, jak i powstających w przebiegu choroby *VHL* wykazały znaczne podobieństwo obu typów RCC. Analiza ta ujawniła występowanie ubytków w chromosomie 3p niemal we wszystkich nowotworach, co potwierdza zgodność zmian w materiale genetycznym, a to może okazać się cenne dla opracowania nowych metod leczenia.³ Natomiast analiza cytogenetyczna wykazała aberracje chromosomalne wysoce zgodne z tymi spostrzeżeniami i korelujące z przeżyciem chorych. Ubytkom w chromosomie 3p towarzyszyły lepsze wyniki leczenia, co sugerowano już wcześniej, podczas gdy ubytki regionów chromosomów 4q, 9p i 14q okazały się szczególnie niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi.^{4••}

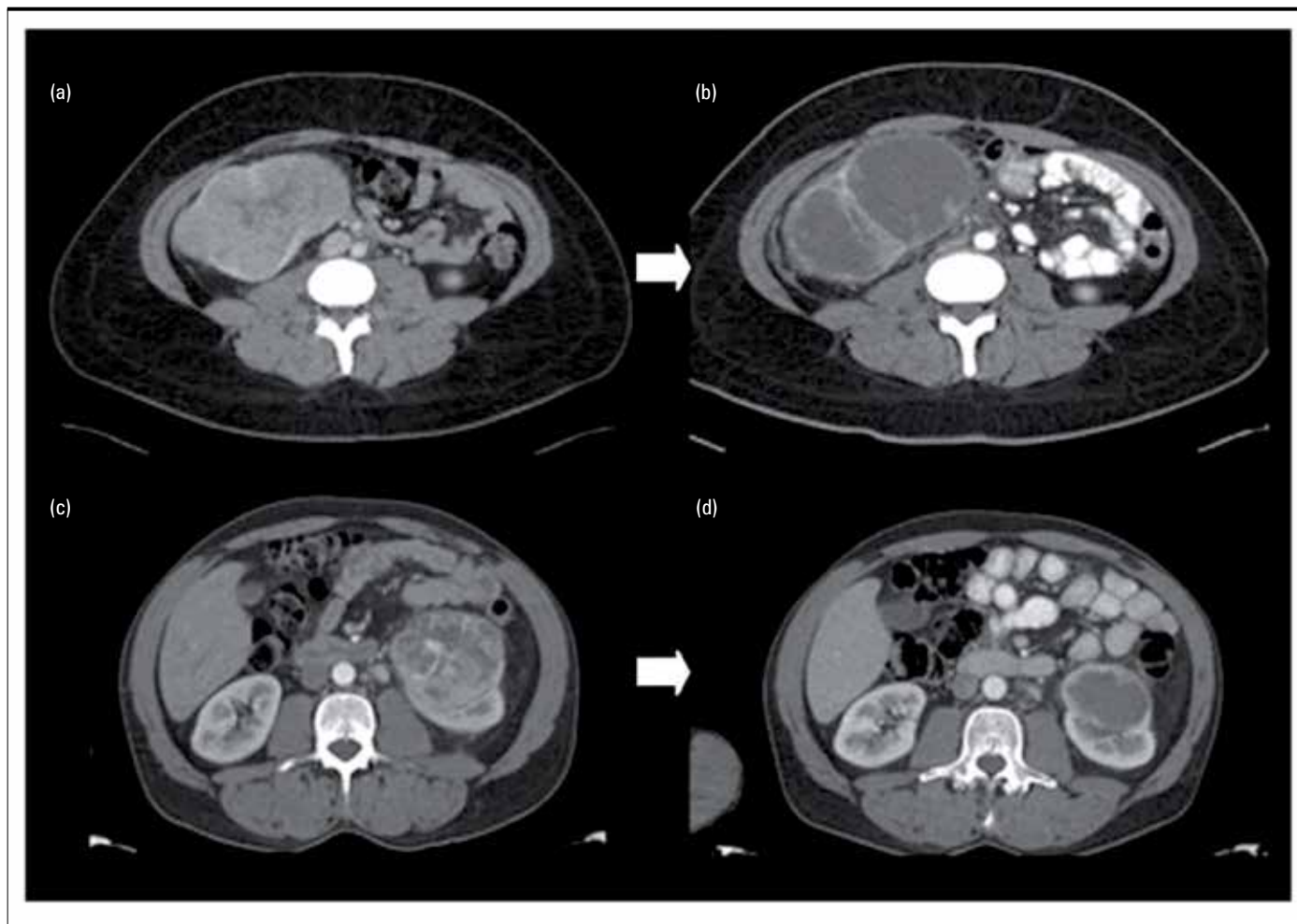
Biorąc pod uwagę swoistość genów uczestniczących w powstawaniu RCC, ostatnio w modelach myszy wy-

RYCINA 1



Przykłady nowotworów nerki, których rozwój wywołano metodami inżynierii genetycznej u myszy po leczeniu nitrozomocznikiem etylu. Zaadaptowano z Lee i wsp.,⁸ za zgodą.

RYCINA 2



Radiologiczna odpowiedź na neoadiuwantowe leczenie sorafenibem.

(a) Duży RCC prawej nerki u chorego A przed leczeniem. (b) Zdjęcie chorego A po 59 dniach leczenia sorafenibem. Widoczna rozległa martwica wewnątrz nowotworu. (c) Znaczej wielkości RCC lewej nerki u chorego B przed leczeniem. (d) Zdjęcie chorego B po 37 dniach leczenia sorafenibem. Uzyskano zmniejszenie stopnia zaawansowania nowotworu z T2 do T1.

kazano znaczenie zaburzeń powszechnie towarzyszących zespołom związanym z dziedzicznym występowaniem raka nerki. Gen folikuliny, związany z zespołem Birt-Hogg-Dubé, predysponuje do rozwoju chromofobnej postaci RCC i onkocytoza.⁵ Hartman i wsp.⁶, badając znaczenie utraty folikuliny u myszy, stwierdzili spontaniczne tworzenie się torbieli oraz guzów przypominających onkocytoza.^{6,7} Był to pierwszy przypadek indukcji RCC przy pomocy inżynierii genetycznej w modelu mysim, który stwarza nadzieje na uitorowanie drogi innym systemom modelowym, mogącym okazać się przydatnymi w poszukiwaniu strategii diagnostycznych i terapeutycznych. W modelu choroby VHL metodami inżynierii genetycznej uzyskano mutację braku sensu genu *VHL*, skutkującą skłonnością do powstawania nowotworu nerki po stymulacji chemicznej środkiem alkilującym (ryc. 1).⁸ Model induk-

wanego przez *VHL* śródnerkowego nowotworzenia świadczy o konieczności wystąpienia kolejnych zdarzeń molekularnych promujących ten proces. Podobne obserwacje pochodzą z badań wycinków tkankowych pochodzących od chorych na RCC, w których stwierdzono znaczące (i przewidywalne) zaburzenia molekularne współlistniejące z delecją *VHL*.

ROZPOZNAWANIE RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Od wielu lat główną metodą wykrywania zmian w mięszu nerki jest tomografia komputerowa (TK). W wyniku uzyskiwania coraz większej rozdzielczości obrazów, zwłaszcza dzięki stosowaniu nowoczesnych środków kontrastowych, wykorzystaniu densytometrii i trójwymiarowej oceny narządu, dochodzi do znaczne-

go postępu w precyzji obrazowania. Po pierwsze, oprogramowanie komputerowe wykorzystywane w badaniach obrazowych pozwala na bardzo dokładne pomiary guzów nerki w trzech wymiarach i wykazanie wzmocnienia kontrastowego. Dzięki temu u chorych obciążonych dziedzicznymi zespołami związanymi z występowaniem raka nerki łatwiejsze jest różnicowanie torbieli i niewielkich guzków litych,⁹ a zwłaszcza możliwe staje się dokładne ustalenie charakteru drobnych zmian coraz częściej wykrywanych przypadkowo w mięszu nerki i odpowiednia obserwacja tych z nich, które nie mają złośliwego charakteru.

Nowe techniki konwencjonalnego obrazowania metodą TK umożliwiają też pomiar gęstości tkanki ogniska nowotworu z intencją określenia odpowiedzi na leczenie. Podobne strategie zastosowano podczas analizy tradycyjnych obrazów TK ze wzmocnieniem kontrastowym, prowadzonej w poszukiwaniu zmian w gęstości tkanki nowotworu. Wykazały one korelację między odpowiedzią guza w jednym wymiarze a przeżyciem bez objawów nowotworu wśród chorych przyjmujących leki ukierunkowane na punkty uchwytu związane ze szlakami sygnałowymi czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF).^{10,11} Przykład takich zmian densytometrycznych przedstawiono na rycinie 2. Konieczna jest dalsza standaryzacja metody w celu udoskonalenia cech ilościowych pomiarów, ostatecznie jednak analizy prowadzone w trzech wymiarach mogą dokładniej określać odpowiedź terapeutyczną.

LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO MIEJSCOWO RAKA NERKI

Leczenie chorych na raka zaawansowanego miejscowo, zwłaszcza o niewielkich rozmiarach ogniska pierwotnego, ulega systematycznym zmianom. Po wprowadzeniu do praktyki klinicznej operacji laparoskopowych z użyciem robota w leczeniu chorych na raka pęcherza moczowego lub raka gruczołu krokowego trudno się dziwić, że technikę tę zaczęto wykorzystywać również w celu usuwania miejscowo zaawansowanych guzów nerki. Zyskuje

ona coraz większą popularność, a wyniki onkologiczne uzyskiwane u większości chorych są bardzo dobre, zwłaszcza wówczas, gdy guz jest niewielki. Zasadnicze znaczenie w doborze chorych do tego leczenia ma uwzględnienie współistniejących obciążeń i innych czynników. National Cancer Institute zaleca wykorzystywanie robotów operacyjnych podczas częściowej nefrektomii laparoskopowej wykonywanej z powodu mnogich guzków nerki, uwzględniając zwłaszcza chorych na dziedzicznie uwarunkowanego raka nerki. Stwierdzono, że jest to obiecująca strategia wymagająca jednak oceny w dalszych badaniach.¹² Ponadto jej zastosowanie stwarza szansę na unikanie zaciśnięcia wnęki nerki, co jest szczególnie ważne u chorych mających skłonność do tworzenia się guzów nerki, u których może być konieczne wielokrotne powtarzanie takiej operacji.

W miarę rozwoju technik chirurgicznych, w tym ablacyjnych, coraz lepiej wiadomo, że wiele drobnych zmian w nerce cechuje małą skłonność do tworzenia przerzutów. Dokładnie przeanalizowano to zagadnienie, biorąc pod uwagę różnorodność technik ablacyjnych oraz brak metod radiologicznych jednoznacznie odróżniających wśród drobnych guzków nerki zmiany złośliwe od łagodnych.¹³ Wykazanie równoważności strategii usuwania takich guzków i ich wnikliwej obserwacji wymaga przeprowadzenia badań porównawczych.

LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Zastosowanie adiuwantowego i neoadiuwantowego leczenia u chorych na RCC stwarza dużą szansę na zmniejszenie ryzyka nawrotu nowotworu i potencjalne rozszerzenie grupy trwale wyleczonych.

Leczenie adiuwantowe

Wyniki wczesnych badań oceniających metody leczenia adiuwantowego u chorych na raka nerki przyniosły rozczarowanie, ponieważ tego typu strategia nie skutkowała poprawą wyników w porównaniu do uzyskiwanych po wyłącznej operacji, a niekiedy wręcz przyczyniała się

TABELA

Badania oceniające skuteczność leczenia adiuwantowego u chorych po resekcji raka nerkowokomórkowego obciążonych pośrednim lub dużym ryzykiem				
Badanie	Kryteria włączenia	Planowana liczba uczestników	Plan leczenia	Oceniany wynik leczenia
ASSURE (ECOG)	Rak T1b, każdy typ histologiczny	1923	Sunitynib vs sorafenib vs placebo (przez rok)	Przeżycie bez objawów nowotworu
SORCE	Punktacja 3-11 w skali Leibovicha, każdy typ histologiczny	1656	Sorafenib przez 3 lata vs sorafenib przez rok vs placebo	Przeżycie bez objawów nowotworu
S-TRAC	Duże ryzyko według UISS, komórki jasne >50%	236	Sunitynib przez rok vs placebo (2:1)	Przeżycie bez objawów nowotworu

do skrócenia czasu przeżycia.^{14,15} Dopiero niedawno, dzięki wprowadzeniu nowych strategii modulujących układ odpornościowy, osiągnięto poprawę przeżycia. Analiza 10-letniego przeżycia chorych poddanych adiuwantowemu leczeniu autologiczną szczepionką z komórek nowotworu wykazała tendencję do wydłużenia przeżycia u wszystkich chorych, a w grupie chorych na raka w stopniu zaawansowania T3 obserwowano znamieną statystycznie poprawę przeżycia. W analizie wieloczynnikowej poprawa przeżycia utrzymywała się w podgrupie chorych na raka w stopniu zaawansowania T3 (iloraz zagrożeń 1,67, $p=0,011$).¹⁶ Próbę bardziej ukierunkowanego adiuwantowego leczenia przeciwnagiennego stanowiła strategia analizowana w niewielkim badaniu przeprowadzonym w MD Anderson Cancer Center, podczas którego zastosowano talidomid. Uczestniczyło w nim 46 chorych, których przydzielono losowo do grupy obserwowanej lub do grupy otrzymującej talidomid w dawce 300 mg/24 h przez 2 lata. Niestety, leczenie nie przełożyło się na poprawę 2- i 3-letniego przeżycia swoistego dla nowotworu, a wręcz przeciwnie, w grupie leczonej talidomidem okazało się ono gorsze (odpowiednio 47,8 vs 69,3% i 28,7 vs 69,3%, $p=0,022$).¹⁷

Większa uwaga skupia się na kilku prowadzonych obecnie badaniach oceniających przydatność adiuwantowego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitor, TKI) receptora VEGF. Nie wykazano wprawdzie aktywności talidomidu, dowody uzyskane w grupie chorych z przerzutami sugerują jednak, że inhibitory kinazy tyrozynowej receptora VEGF mogą być aktywne wobec RCC. Rozpoczęto liczne badania dotyczące tego zagadnienia, a zakończenie rekrutacji uczestników jest spodziewane w nadchodzącym roku. Jednym z nich jest badanie ASSURE, w którym chorzy poddani doszczętnej resekcji jasnokomórkowego RCC o wielkości powyżej 4 cm są przydzielani losowo do jednej z grup otrzymującej przez rok sunitynib, sorafenib lub placebo. W prowadzonym w Europie badaniu SORCE uczestniczą chorzy po przebytej doszczętnej resekcji RCC (niezależnie od budowy histologicznej nowotworu) obciążeni pośrednim lub dużym ryzykiem według klasyfikacji Leibovicha.¹⁸ Są oni przydzielani losowo do jednej z grup otrzymującej przez rok lub 3 lata sorafenib w dawce standardowej albo placebo. W trzecim badaniu są porównywane wyniki stosowania standardowych dawek sunitynibu z placebo (randomizacja 2:1) (tabela). Uzyskanie ostatecznych wyników tych badań wymaga czasu, a na razie dostarczają one informacji o wczesnych lub odległych działaniach niepożądanych długotrwałego podawania ocenianych leków. Strategie te wydają się najbardziej obiecujące w zmniejszaniu ryzyka nawrotu nowotworu u chorych obciążonych dużym ryzykiem. Ponieważ jednak brakuje wyników pełnej analizy danych dotyczących skuteczności i działań niepożądanych badanych leków, ich stosowanie powinno być na razie ograniczone do uczestników doświadczeń klinicznych.

Leczenie neoadiuwantowe

W ocenie leków potencjalnie zmniejszających masę nowotworu ważne jest ustalenie, czy zastosowanie ich przed operacją rzeczywiście może skutkować regresją pierwotnego ogniska guza. Jeśli tak, operacja może być mniej inwazyjna, nowotwór nieresekcyjny może się stać resekcyjny, powstaje też szansa na opanowanie subklinicznych przerzutów odległych przed usunięciem pierwotnego guza. Rozpoczęto kilka badań oceniających leczenie neoadiuwantowe. W jednym z nich u 50 chorym przed planowaną nefrektomią podawano bewacyzumab. Stwierdzono odpowiedzi terapeutyczne ze strony pierwotnego ogniska nowotworu, ale u 3 chorych doszło do ciężkich powikłań w gojeniu rany (rozejście się rany pooperacyjnej), prawdopodobnie z powodu długiego okresu półtrwania leku.¹⁹ W badaniach retrospektywnych oceniano wyniki neoadiuwantowego stosowania różnych leków ukierunkowanych na rozmaite punkty uchwytu szlaku przemian VEGF. Czas trwania leczenia również był niejednorodny. Wykazano wykonalność tej metody.^{20,21} W grupie 19 chorych na nowotwór pierwotnie nieoperacyjny podawano sunitynib do czasu uzyskania najlepszej odpowiedzi. U 4 możliwe stało się wykonanie nefrektomii, po której nie odnotowano niespodziewanych powikłań.²² W prospektywnym badaniu, w trakcie którego chorzy podawano sorafenib przez 4-8 tygodni przed operacją, a następnie w ciągu 48 godzin po operacji, stwierdzono, że toksyczność takiego leczenia jest niewielka, a odpowiedź ze strony pierwotnego ogniska nowotworu podobna do obserwowanej w przypadkach raka z przerzutami odległymi.²³ Autorzy tego badania zwrócili też uwagę na konieczność wykonania biopsji guza przed operacją, ponieważ u 2 spośród 30 uczestników podczas nefrektomii okazało się, że zmiana w nerce nie jest pierwotnym rakiem nerki. Omówione postępowanie można rozważać w wybranej grupie chorych, stwarza bowiem niewielkie ryzyko pogorszenia stanu chorego przed operacją, pozwala natomiast uzyskać odpowiedź ze strony pierwotnego ogniska nowotworu. Wskazanie grup chorych, którzy mogliby najbardziej skorzystać z leczenia poprzedzającego operację, a także ustalenie, czy zmniejsza ono ryzyko nawrotu nowotworu, wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Konieczne jest też ustalenie optymalnego czasu trwania leczenia neoadiuwantowego.

NAJNOWSZE OSIĄGNIĘCIA W LECZENIU SYSTEMOWYM
CHORYCH NA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO
Z PRZERZUTAMI

Podstawową metodą postępowania u chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami stało się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora VEGF i leków hamujących szlak sygnałowy celu rapa-

mycyny u ssaków (mammalian target of rapamycin, mTOR). Stwierdzono, że wymienione leki wydłużają przeżycie bez progresji nowotworu oraz przeżycie całkowite.

Hamowanie szlaku przemian czynnika wzrostu śródbłonna naczyń

Sunitynib znalazł obecnie zastosowanie jako standardowe leczenie pierwszej linii chorych na jasnokomórkowego RCC obciążonych niewielkim lub pośrednim ryzykiem. W wybranych grupach chorych lekiem pierwszej linii nadal jest jednak sorafenib, a ostatnio FDA zarejestrowała pazopanib, trzeci lek możliwy do zastosowania w takiej sytuacji klinicznej. Rosnące doświadczenie w wykorzystywaniu leków tej grupy nasuwa kolejne pytania o późne działania niepożądane, zdolność do opanowania choroby oraz możliwość wytworzenia oporności na ich działanie. Zagadnienia te są intensywnie analizowane, zwłaszcza po uzyskaniu nowych informacji o przyczynach i mechanizmie uszkodzenia mięśnia sercowego przez sunitynib. Bez wątpliwości najbardziej narażone na powikłania są osoby ze współistniejącymi wcześniej nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową.²⁴ Badania przedkliniczne wskazują, że sunitynib może bezpośrednio uszkadzać komórki mięśnia sercowego.²⁵ Ponadto trwałość wpływu sunitynibu na komórki śródbłonna i inne tkanki pozostaje nieznana. Pojawiły się dane, że podawanie dużych dawek IL-2 po niepowodzeniu leczenia sunitynibem powoduje częste występowanie poważnego uszkodzenia serca, które może się utrzymywać jeszcze przez jakiś czas po zaprzestaniu podawania inhibitorów kinazy tyrozynowej.²⁶ Wiadomo na pewno, że konieczne jest intensywne leczenie chorych z powikłaniami w celu utrzymania optymalnego dawkowania leków przeciwnowotworowych i uniknięcia dalszych późnych następstw.^{27,28}

Skuteczne działanie przeciwnowotworowe powoduje znamienne wydłużenie przeżycia bez progresji raka. Czas obserwacji uczestników pierwszych badań porównujących skuteczność sunitynibu i interferonu jest już na tyle długi, aby wykazać korzystny wpływ sunitynibu na przeżycie całkowite (26,4 vs 21,8 miesiąca, $p=0,51$), nawet po przeniesieniu 65% chorych z grupy interferonu do grupy sunitynibu lub grupy leczonej innym lekiem ukierunkowanym na punkty uchwytu szlaku przemian VEGF.²⁹ Ten korzystny wpływ na przeżycie jest ograniczony, przy czym istnieje konieczność rozważenia takich zagadnień, jak czas rozpoczęcia leczenia (wcześnie lub później), których wyjaśnienie może wymagać przeprowadzenia formalnych badań.

Ważne jest również wyjaśnienie zagadnienia, w jakim mechanizmie dochodzi do rozwoju oporności na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGF u chorych na RCC, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie. Zrozumienie przyczyn powstawania oporności może

ułatwić opracowanie strategii opóźniających wystąpienie tego zjawiska lub wręcz zapobiegających mu. Wydaje się, że nie odgrywają w tym przypadku mutacje przyczyniające się do powstawania oporności, jak ma to miejsce w leczeniu imatynibem. Wyniki prowadzonych obecnie badań sugerują zaangażowanie w ten proces angiogennych mechanizmów naprawczych.³⁰ W ciekawym badaniu doświadczalnym oceniającym oporność na sorafenib przeszczepionych obcogatunkowych raków nerki wykazano, że po przeszczepieniu odzyskują one wrażliwość na leki.³¹ Rozstrzygnięcia wymagają takie zagadnienia, jak ustalenie optymalnej strategii podawania leków, opracowanie schematów ich stosowania lub metod leczenia skojarzonego, które pozwoliłyby wyeliminować problem oporności.

Hamowanie szlaku przemian mTOR

Alternatywną strategią leczenia o ukierunkowanym działaniu, mogącą znaleźć zastosowanie u chorych na RCC, jest zahamowanie szlaku sygnałowego mTOR w wyniku przerwania kompleksu mTORC1. Aktywność inhibitorów mTOR (jedynymi analogami rapamycyny zarejestrowanymi do leczenia chorych na RCC są temsyrolimus i ewerolimus) wobec komórek nowotworowych nadal jest przedmiotem intensywnych badań, wiadomo jednak, że znalazły one już miejsce w strategiach leczenia chorych na RCC. Temsyrolimus pozostaje lekiem pierwszej linii dla chorych obciążonych dużym ryzykiem. Skutkuje on poprawą przeżycia całkowitego w tej grupie chorych, a profil działań niepożądanych leku jest akceptowalny.³² W bieżącym roku zarejestrowano ewerolimus, opierając się na wynikach badania oceniającego jego skuteczność u chorych z progresją RCC po leczeniu jednym lub dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora VEGF.^{33,34} W grupie przyjmujących ewerolimus chorych przeżycie bez progresji nowotworu wydłużyło się dwukrotnie. Zatem działanie na szlak przemian mTOR wydaje się optymalnym rozwiązaniem u chorych wymagających zmiany leku z powodu progresji nowotworu. Zagadnienie to jest i nadal będzie przedmiotem intensywnych badań.

Strategie leczenia skojarzonego

Podjęmowane są wysiłki zmierzające do zwiększenia skuteczności leczenia dzięki skojarzeniu dwóch lub więcej leków. W tym celu wykorzystuje się dwie podstawowe metody. Hamowanie pionowe polega na połączeniu leków działających na różne punkty uchwytu w liniowym szlaku sygnałowym, w przeciwieństwie do hamowania bocznego, polegającego na wpływie na punkty uchwytu znajdujące się w odrębnych szlakach przemian.³⁵ Przykładem pierwszej strategii jest maksymalizacja hamowania szlaku sygnałowego VEGF za pomocą bewacyzumabu, hamującego rozpuszczalny ligand VEGF, w połączeniu z sorafenibem, hamującym przeką-

zywanie sygnału przez receptor VEGF. Taka metoda skojarzonego leczenia może zwiększyć odsetek odpowiedzi, ale jest obciążona większym ryzykiem działań niepożądanych.³⁶ Trwają badania mające na celu wyjaśnienie, czy poprawa odsetka odpowiedzi przekłada się na wydłużenie przeżycia bez progresji nowotworu i przeżycia całkowitego.

Hamowanie boczne polega obecnie na kojarzeniu leków o działaniu ukierunkowanym na VEGF z inhibitorami mTOR. Niestety, połączenie sunitynibu z temsyrolimusem powodowało nieakceptowaną toksyczność, a zwłaszcza częste występowanie mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej.³⁷ Bewacyzumab kojarzono z wieloma lekami i ustalono dawki, w jakich jest on tolerowany w połączeniu z temsyrolimusem. Trwa badanie porównujące skuteczność leczenia bewacyzumabem i temsyrolimusem ze skutecznością bewacyzumabu i interferonu. Przedmiotem innych badań klinicznych jest ocena przydatności w RCC metod leczenia ukierunkowanego w połączeniu z chemioterapią, cytokinami lub nowymi lekami. Uzyskanie wyników tych badań jest konieczne dla określenia prawdopodobieństwa odpowiedzi terapeutycznych, kontroli nad nowotworem, wydłużenia przeżycia oraz ustalenia profilu działań niepożądanych po zastosowaniu leczenia skojarzonego lub sekwencyjnego podawania kolejnych leków.

PODSUMOWANIE

Wiedza o biologii RCC i leczeniu chorych na ten nowotwór stale się pogłębia. Stwierdzono, że ważnym czynnikiem zapoczątkującym powstawanie większości jasnokomórkowych RCC jest mutacja genu *VHL*. Pojawia się jednak coraz więcej nowych informacji. Po pierwsze, patofizjologia nowotworu może bardziej zależeć od końcowego skutku inaktywacji *VHL* (tj. nieprawidłowej regulacji *HIF1* i *HIF2* lub tylko *HIF2*). Jeśli zatem status *VHL* nie stanie się ważnym markerem biologicznym, na uwarunkowania biologiczne nowotworu może wpływać końcowy wynik transkrypcji *HIF*, który odegra zasadniczą rolę w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie i przebiegu choroby. Ponadto wyniki badań wycinków nowotworów ludzkich oraz modele zwierzęce sugerują, że w powstawaniu nowotworu i jego progresji istotną rolę odgrywają dodatkowe zdarzenia. Dalsze badania genetycznych loci nowotworów ludzkich i szlaków przekazywania sygnałów uczestniczących w rozwoju nowotworów, uzupełniających mutacje *VHL*, będą miały zasadnicze znaczenie dla opra-

cowania realistycznych modeli zwierzęcych, skutecznych w projektowaniu i wykorzystywaniu metod ukierunkowanego leczenia, co powinno przełożyć się na stworzenie możliwości skuteczniejszego postępowania u chorych na RCC.

W ostatnich latach nastąpiły istotne zmiany w zakresie standardów postępowania uwięzione w tym roku rejestracją przez FDA trzech nowych leków. Arsenał dostępnych leków zwiększył się zatem do siedmiu, a są nimi: IL-2, inhibitory kinazy tyrozynowej VEGF – sunitynib, sorafenib i pazopanib, przeciwciała ukierunkowane na VEGF – bewacyzumab, stosowane w połączeniu z interferonem, a także inhibitory mTOR – temsyrolimus i ewerolimus. W miarę rozwoju nowych strategii leczenia pojawiają się też metody oceny odpowiedzi na leczenie i przewidywania jego wyników.

Przedmiotem intensywnych badań jest obecnie metoda polegająca na sekwencyjnym stosowaniu wymienionych leków. Regularne aktualizowanie wytycznych NCCN (dwukrotnie w 2009 r.) ma na celu uwzględnianie nowych możliwości terapeutycznych. Wykorzystanie metod leczenia ukierunkowanego w skojarzeniu z nefrektomią lub jako jej uzupełnienie wzbudza zainteresowanie, ale strategia ta na obecnym etapie może być jedynie przedmiotem badań klinicznych, a tylko w wyjątkowych przypadkach można ją rozważać w rutynowej praktyce klinicznej.

OŚWIADCZENIE

Dr Rathmell otrzymała fundusze na badania naukowe od Bayer/Onyx, uczestniczyła w Komitecie Naukowym i konsultacjach dla Novartis oraz w Komitecie Naukowym AVEO. Otrzymała wsparcie od Doris Duke Charitable Fund. Dr Godle otrzymał wsparcie od National Center on Minority Health i Health Disparities Grant 1P60MD00244, National Cancer Institute Grant 1U01CA114629 oraz Department of Defense Grant PC060911. Uczestniczył w Komitecie monitorowania danych badań prowadzonych przez GlaxoSmithKline i Ferring Pharmaceuticals.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, May 2010; 22 (3): 250-256 miesiąc, 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.

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Cancer Facts and Figures 2009. American Cancer Society, Inc.
- 2 Gordan JD, Lal P, Dondeti VR, et al. HIF- α effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. *Cancer Cell* 2008;14:435–446.
- Wyodrębniono trzy podgrupy raków jasnokomórkowych: bez mutacji *VHL* oraz z mutacjami lub hipermetylacją *VHL* i ekspresją *HIF1/HIF2* lub z mutacjami lub hipermetylacją *VHL* i ekspresją *HIF2*. Sugeruje to przyjęcie kryteriów molekularnych, ułatwiających dobór metod leczenia o ukierunkowanym działaniu.
- 3 Beroukheim 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.
- 4 Klatte T, Rao PN, de Martino M, et al. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:746–753.
- Badanie cytogenetyczne ujawniające, że informacje genetyczne, uzyskiwane dzięki zastosowaniu łatwo dostępnych technologii, takich jak wykrywanie ubytków chromosomu 9, dostarczają dodatkowych informacji, uzupełniających dane kliniczno-patologiczne.
- 5 Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell* 2002;2:157–164.
- 6 Hartman TR, Nicolas E, Klein-Szanto A, et al. The role of the Birt-Hogg-Dube protein in mTOR activation and renal tumorigenesis. *Oncogene* 2009;28:1594–1604.
- 7 Hasumi Y, Baba M, Ajima R, et al. Homozygous loss of BHD causes early embryonic lethality and kidney tumor development with activation of mTORC1 and mTORC2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18722–18727.
- 8 Lee CM, Hickey MM, Sanford CA, et al. VHL Type 2B gene mutation moderates HIF dosage *in vitro* and *in vivo*. *Oncogene* 2009;28:1694–1705.
- 9 Linguraru MG, Yao J, Gautam R, et al. Renal tumor quantification and classification in contrast-enhanced abdominal CT. *Pattern Recognit* 2009;42:1149–1161.
- 10 van der Veldt AAM, Meijerink MR, van den Eertwegh AJM, et al. Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Am J Roentgenogr* (in press).
- 11 Cowey CL, Fielding JR, Rathmell WK. The loss of radiographic enhancement in primary renal cell carcinoma tumors following multitargeted receptor tyrosine kinase therapy is an additional indicator of response. *Urology* 2009 [Epub ahead of print].
- Pomiar gęstości tkanki nowotworu za pomocą badania TK ze wzmocnieniem kontrastowym może korelować z przeżyciem bez progresji nowotworu i stać się wskaźnikiem odpowiedzi RCC na leczenie.
- 12 Boris R, Proano M, Linehan WM, et al. Initial experience with robot assisted partial nephrectomy for multiple renal masses. *J Urol* 2009;182:1280–1286.
- 13 Chen DY, Uzzo RG. Optimal management of localized renal cell carcinoma: surgery, ablation, or active surveillance. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:635–642; quiz 643.
- 14 Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214–1222.
- 15 Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3133–3140.
- 16 May M, Brookman-May S, Hoschke B, et al. Ten-year survival analysis for renal carcinoma patients treated with an autologous tumour lysate vaccine in an adjuvant setting. *Cancer Immunol Immunother* 2009 [Epub ahead of print].
- 17 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.
- 18 Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse CM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005;174:1759–1763; discussion 1763.
- 19 Jonasch E, Wood CG, Matin SF, et al. Phase II pre-surgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4076–4081.
- 20 Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol* 2009;182:881–886.
- 21 Amin C, Wallen E, Pruthi RS, et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. *Urology* 2008;72:864–868.
- 22 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.
- Przykład wykonalności neoadiuwantowego leczenia sunitynibem u chorych na nieresekcyjnego RCC. W tym niewielkim badaniu, którego mediana okresu obserwacji wyniosła pół roku, czterej chorzy (21%) przeżyli nefrektomię, a pięciu zmarło z powodu progresji nowotworu.
- 23 Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. A neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or greater renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* (in press).
- 24 Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20:1535–1542.
- 25 Chintalgattu V, Patel SS, Khakoo AY. Cardiovascular effects of tyrosine kinase inhibitors used for gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:97–107; viii-ix.
- 26 Cho DC, Puzanov I, Regan MM, et al. Retrospective analysis of the safety and efficacy of interleukin-2 after prior VEGF-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Immunother* 2009;32:181–185.
- 27 Shepard DR, Garcia JA. Toxicity associated with the long-term use of targeted therapies in patients with advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:795–805.
- 28 Robert C, Mateus C, Spatz A, et al. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:299–305.
- 29 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–3590.
- Randomizowane badanie III fazy uaktualniające wyniki dotyczące przeżycia bez progresji nowotworu. Wykazano w nim większą skuteczność sunitynibu w porównaniu z interferonem α . Sunitynib skutkował też wydłużeniem przeżycia całkowitego.
- 30 Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2009;10:992–1000.
- 31 Panka D, Kumar M, Schor-Bardach R, Atkins M. Mechanism of acquired resistance to sorafenib in RCC. In *AAO Oncology Proceedings*. 2008. pp. 2500.
- 32 Bhatia S, Thompson JA. Temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: an overview. *Adv Ther* 2009;26:55–67.
- 33 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–456.
- Randomizowane badanie III fazy z podwójnie ślepa próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo, oceniające przydatność leczenia ewerolimusem chorych na RCC z przerzutami. Wśród chorych z progresją nowotworu po leczeniu sunitynibem, sorafenibem lub obu tymi lekami, stosowanie ewerolimusu spowodowało dwukrotne wydłużenie przeżycia bez progresji nowotworu w porównaniu z placebo.
- 34 Oudard S, Medioni J, Ayllon J, et al. Everolimus (RAD001): an mTOR inhibitor for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:705–717.
- 35 Sosman JA, Puzanov I, Atkins MB. Opportunities and obstacles to combination targeted therapy in renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:764s–769s.
- 36 Sosman J, Puzanov I. Combination targeted therapy in advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:2368–2375.
- 37 Fischer P, Patel P, Carducci MA, et al. Phase I study combining treatment with temsirolimus and sunitinib malate in patients with advanced renal cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proc* 2008;26:16020.
- 38 Clinical Recommendations. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7.