

Wstęp: Przerzuty raka nerki do kości są specyficznym i ważnym problemem klinicznym. Praca prezentuje wyniki jednośrodkowej retrospektywnej analizy wyników leczenia chorych na rozsia- nego raka nerki w ramach 3 badań klinicznych z randomizacją i 2 badań rozszerzonego dostępu z zastosowaniem porównującej wpływ interferonu α (IFN- α), sunitinibu i sorafenibu na pojawia- nianie się nowych i progresję istnieją- cych zmian przerzutowych raka nerki (RCC) w kościach.

Materiał i metody: Do analizy zakwali- fikowano 292 chorych; 107 otrzymywa- ło sunitinib w dawce 50 mg/dobę w cy- klu 6-tygodniowym (schemat 4/2), 147 przyjmowało 800 mg/dobę sorafe- nibu, a 38 chorych leczono IFN- α 9 MIU 3 razy w tygodniu lub *placebo* (ramiona kontrolne ww. badań klinicznych).

Wyniki: U 82 chorych spośród badanej grupy wyjściowo stwierdzono zmiany przerzutowe w kośćcu. Spośród nich u 30 doszło do progresji przerzutów w trakcie prowadzonego leczenia. U 23 spośród pozostałych 210 chorych bez stwierdzonych wyjściowo przerzu- tów do kości rozpoznano powstanie ich w trakcie terapii. Sunitinib w porówna- niu z sorafenibem i IFN- α wykazał nie- znacznie wyższą skuteczność poprzez wydłużenie mediany czasu do progresji (ang. *progression-free survival* – PFS) ist- niejących wyjściowo zmian przerzuto- wych w kośćcu ($p=0,057$). W porówna- niu z sorafenibem sunitinib znamienne zmniejsza częstość powstawania no- wych zmian przerzutowych do kości ($p=0,034$) i znamienne wydłuża czas do ich pojawienia się ($p=0,047$).

Wnioski: Leczenie sunitinibem może być skuteczniejszą opcją terapeutyczną dla chorych z przerzutami raka nerki do ko- ści, niemniej konieczna jest dalsza oce- na wpływu leków nowej generacji na te przerzuty.

Słowa kluczowe: rak nerki, sunitinib, sorafenib, IFN- α , przerzuty.

Leki nowej generacji w leczeniu chorych z przerzutami raka nerki do kości

Efficacy of targeted therapy in patients with renal cell carcinoma with pre-existing or new bone metastases

Jakub Żołnierek, Paweł Nurzyński, Przemysław Langiewicz, Sylwia Oborska, Anna Waško-Grabowska, Ewa Kusztal, Beata Obrocka, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Centralny Szpital Kliniczny MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wstęp

Rak nerki jest nowotworem rzadkim, niemniej z racji rosnącej zachorowal- ności, skrytego przebiegu i oporności na leczenie farmakologiczne stanowi poważny problem kliniczny. Zaledwie 11% chorych z rozpoznaniem choroby rozsia- nej przeżywa 5 lat [1, 2]. Ponad 30% chorych w momencie ustalenia rozpoznania ma już, niestety, przerzuty [1, 2], a blisko połowa z tych chorych, operowanych z założeniem radykalnym z powodu guza zaawansowanego, tylko miejscowo ma nawrót choroby nowotworowej – często w postaci roz- siewu. Wśród osób z chorobą rozsia- ną u ok. 20–30% obserwuje się przerzu- ty do kości [3]. Do typowych należą zmiany osteolityczne w obrębie szkiele- tu osiowego oraz kości długich kończyn, choć nierzadko zdarza się inna lokalizacja. Obecność przerzutów do kości wiąże się zwykle z dolegli- wościami bólowymi, utrudnieniem poruszania się i swobodnego funkcjono- wania w warunkach domowych, a także z zagrożeniem złamaniami patolo- gicznymi i hiperkalcemią. W przypadku zajęcia kręgosłupa przerzuty powodują istotne zagrożenie kompresją rdzenia kręgowego z wtórnymi jej konsekwen- cjami. Typowe postępowanie w przypadku rozpoznania przerzutów raka nerki do kości jest *stricte* paliatywne i ukierunkowane na zmniejszenie ryzyka następstw ich istnienia. Tymczasem istnieje potrzeba znalezienia skutecznej w tej sytuacji terapii przyczynowej. Z immunoterapii z użyciem cytokin kor- zyść może odnieść niewielka część osób z rozsia- nym rakiem nerki – typowo z rozpoznaniem raka jasnokomórkowego, korzystnym ryzykiem w skali MSKCC oraz przerzutami ograniczonymi do płuc. Z doświadczenia wiadomo, że re- misja zmian przerzutowych w kośćcu pod wpływem cytokin jest rzadkością. Obecnie częściej stosowanymi lekami są inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI), takie jak sunitinib (Sutent) i sorafenib (Nexavar). Oba preparaty wykazały się aktywnością w leczeniu chorych na rozsia- nego raka nerki [4–7]. W myśl za- pisów rejestracyjnych Sutent może być stosowany zarówno w I [7], jak i II rzucie leczenia, podczas gdy Nexavar – w II rzucie leczenia przyczynowe- go po niepowodzeniu terapii cytokinami [6, 8, 9]. Niemniej wpływ wymienio- nych leków na zmiany przerzutowe raka nerki do kości jest nieznan. Ce- lem niniejszej pracy jest ocena wpływu leczenia sunitinibem, sorafenibem i IFN- α na częstość występowania i progresji zmian przerzutowych raka nerki do kości.

Materiał i metody

W pracy zaprezentowano wyniki jednośrodkowej retrospektywnej ana- lizy wyników leczenia chorych na rozsia- nego raka nerki w ramach 3 badań klinicznych z randomizacją II i III fazy i 2 badań rozszerzonego dostępu, w któ- rych jako leczenie przyczynowe zastosowano inhibitory kinaz tyrozynowych i IFN- α . Pacjenci byli leczeni w Klinice Onkologii CSK MON WIM w Warszawie

Background: This single-centre retrospective analysis of data from three randomized studies and two expanded-access studies compared the effect of interferon (IFN)-alpha, sunitinib, and sorafenib on the occurrence and progression of metastatic bone lesions in patients with renal cell carcinoma (RCC).

Material and methods: In total, 292 patients were included in the analysis; 107 received sunitinib 50 mg/day in 6-week cycles (Schedule 4/2), 147 received sorafenib 800 mg/day, and 38 received placebo or IFN-alpha 9 MU three times per week.

Results: Pre-existing metastatic bone lesions were reported in 82 patients, of which 30 experienced progression. Twenty-three of 210 patients developed new bone lesions during the study. Overall, sunitinib appeared slightly more effective than sorafenib or IFN-alpha at extending mean time to progression of pre-existing bone lesions ($p=0.057$). Compared with sorafenib, sunitinib significantly decreased formation ($p=0.034$) and prolonged time to occurrence of new bone lesions ($p=0.047$).

Conclusions: Further evaluation of the effect of these therapies on bone metastases in RCC is warranted.

Key words: renal cell carcinoma, sunitinib malate, sorafenib tosylate, IFN-alpha, metastasis.

od marca 2004 r. do kwietnia 2006 r. Plan, założenia i wyniki wspomnianych badań zostały już opublikowane [4, 7, 10–12].

Kryteria kwalifikacji do 3 badań z randomizacją II i III fazy z zastosowaniem sunitinibu lub sorafenibu obejmowały: wiek ≥ 18 lat, histopatologiczne potwierdzenie raka nerki z komponentem jasnokomórkowym, stan ogólny w skali ECOG 0 lub 1 oraz odpowiednią wydolność narządową. Dwa spośród omawianych badań [7, 12] zezwalały na zakwalifikowanie chorych uprzednio nieleczonych farmakologicznie przyczynowo, podczas gdy w trzecim [4] przewidziano rekrutację chorych po przynajmniej 1 rzucie farmakoterapii. Kluczowymi kryteriami włączenia chorych do protokołu rozszerzonego dostępu do sunitinibu były: wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie rozsianego raka nerki z weryfikacją histopatologiczną diagnozy, brak możliwości włączenia chorego do innego toczonego się badania klinicznego z Sutentem oraz potencjalna korzyść, jaką zdaniem lekarza prowadzącego mógł odnieść chory po zastosowaniu sunitinibu. Stan ogólny oraz obecność asymptomatycznych przerzutów raka nerki do mózgu nie były przeciwwskazaniem do podjęcia ww. leczenia. W przypadku badania rozszerzonego dostępu do sorafenibu włączano chorych w wieku ≥ 15 lat, z potwierdzonym histopatologicznie rozsianym rakiem nerki, w stanie ogólnym 0 do 2 w skali ECOG, którzy nie mogli zostać zakwalifikowani do żadnego z innych toczonego się badań klinicznych z zastosowaniem Nexavaru. Wszystkie protokoły ww. badań uzyskały akceptację właściwej Komisji Bioetyki i przeprowadzone zostały zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej (GCP).

Grupy chorych

Chorzy dotychczas nieleczeni systemowo otrzymywali:

- albo IFN- α 9 MIU 3 razy w tygodniu podskórnie,
- albo sunitinib podawany doustnie w dobowej dawce 50 mg przez 4 tyg. z następową 2-tygodniową przerwą w terapii kończącą jeden kurs leczenia,
- albo sorafenib 800 mg dziennie doustnie z możliwością zwiększenia dobowej dawki leku do 1200 mg w przypadku stwierdzenia pierwszej progresji choroby nowotworowej w trakcie leczenia standardowego.

Powyższe dawki mogły być modyfikowane w przypadku stwierdzenia związanych z ich zastosowaniem działań ubocznych. Ponadto chorzy, u których w trakcie immunoterapii IFN- α lub *placebo* stwierdzono progresję choroby nowotworowej, mogli zostać przesunięci do grup otrzymujących standardowe dawki sunitinibu lub sorafenibu w obrębie odpowiednich protokołów.

Określono częstość progresji istniejących wstępnie i pojawiających się nowych zmian przerzutowych raka nerki do kości. Oceniono także medianę czasu do progresji istniejących wyjściowo i nowych zmian przerzutowych w kośćcu. Progresję istniejących wyjściowo zmian przerzutowych zdefiniowano jako nasilenie dolegliwości bólowych wymagające intensyfikacji leczenia przeciwbólowego (włączając w to ewentualną konieczność przeprowadzenia paliatywnej radioterapii ognisk w kośćcu) optymalnie weryfikowane badaniami obrazowymi lub pojawienie się dodatkowych ognisk przerzutowych w obrębie kośćca. W przypadku chorych bez zajęcia kośćca w badaniach wyjściowych przez progresję rozumiano pojawienie się ognisk przerzutowych w kośćcu zobrazowanych za pomocą zdjęć rentgenowskich, tomografii komputerowej lub scyntygrafii kośćca.

Ocena efektów leczenia

Wstępnej oceny zaawansowania choroby nowotworowej dokonywano na podstawie badania lekarskiego oraz tomografii komputerowej poszerzonej o badanie scyntygraficzne kośćca, jeśli wymagał tego protokół badania klinicznego oraz zawsze w przypadku klinicznego podejrzenia zajęcia struktur kostnych przerzutami raka nerki (wtedy z weryfikacją badaniem rentgenowskim). Oceny dynamiki choroby nowotworowej dokonywano za pomocą opisaną wyżej metody co 2–4 mies.

Analiza statystyczna

Porównania częstości progresji choroby nowotworowej w obrębie kośćca pomiędzy badanymi grupami dokonano za pomocą testu χ^2 weryfikowanego dwustronnie pod względem znamienności statystycznej testem Yatesa z dopuszczalnym błędem α wynoszącym 5%. Krzywe czasu do progresji choroby nowotworowej w obrębie kośćca opracowano metodą oceny przeżycia Kaplana-Meiera z weryfikacją znamienności statystycznej testem *log-rank*. Z racji możliwości *crossover* chorych leczonych *placebo* lub IFN- α w przypadku progresji nowotworu z analizy porównawczej wykluczono pacjentów leczonych sunitinibem lub sorafenibem w drugim rzucie terapii przyczynowej. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania STATISTICA 6.0.

Wyniki

W grupie 292 chorych ujętych w analizie 20 pacjentów otrzymało *placebo*, 18 osób IFN- α , 107 chorych leczono sunitinibem (11 w pierwszym rzucie leczenia, 96 w drugim rzucie leczenia), a 147 pacjentów otrzymało sorafenib – 67 w I rzucie leczenia, 80 jako II rzut leczenia (tab. 1.). Mediana wieku chorych wynosiła 57,8 roku (25,6–78,3 roku). Mężczyźni stanowili 74% grupy, a 282 chorych zostało poddanych uprzedniej nefrektomii. Częstość występowania zmian przerzutowych w kośćcu przed rozpoczęciem leczenia była podobna w poszczególnych podgrupach chorych: u 8 (21%), 32 (30%) i 42 (29%) chorych otrzymujących odpowiednio IFN- α /*placebo*, sunitinib i sorafenib (tab. 2.). Z racji retrospektywnego charakteru badania charakterystyka podgrup poddanych analizie była zróżnicowana pod względem pewnych lokalizacji zmian przerzutowych i grup ryzyka w skali MSKCC (tab. 2.). Większość chorych kwalifikowanych do leczenia była w bardzo dobrym (ECOG 0 – 44%) i dobrym stanie ogólnym (ECOG 1 – 50%) i sklasyfikowana została jako osoby o pośrednim ryzyku w skali MSKCC (78%). Żaden z chorych leczonych interferonem nie należał

do grupy o wysokim ryzyku w skali MSKCC w odróżnieniu od grupy otrzymującej TKI (10% chorych z wysokim ryzykiem). Dwunastu chorych z ramienia kontrolnego (IFN- α lub *placebo*) pomimo progresji choroby nowotworowej nie zostało przeniesionych do ramienia TKI, w związku z czym zostali oni włączeni do dalszej analizy porównawczej (tab. 1.). W momencie przeprowadzania analizy mediana czasu obserwacji wynosiła 11,7 mies. (0,5–41,5 mies.). Mediana czasu trwania immunoterapii IFN- α wynosiła 7,3 mies. (0,9–25,5 mies.), a leczenia sunitinibem i sorafenibem w I oraz II rzucie leczenia odpowiednio 15,1 mies. (zakres 3,6–24,4 mies.), 10,6 mies. (0,9–25,5 mies.), 11,5 mies. (0,9–22 mies.) oraz 15,5 mies. (0,9–24,2 mies.).

Progresja istniejących zmian przerzutowych raka nerki w kośćcu

W grupie chorych leczonych IFN- α w I rzucie (n=5) progresję istniejących wyjściowo zmian przerzutowych w kośćcu stwierdzono w 3 przypadkach (60%). Podobną progresję w grupie osób leczonych sunitinibem (n=4) lub sorafenibem (n=22) w I rzucie odnotowano odpowiednio u 1 (25%) i 9 (40,9%) chorych (tab. 3.). Mediana czasu do progresji istniejących zmian przerzutowych w kośćcu w omówionych podgrupach wynosiła odpowiednio 12, 22,4 oraz 6,5 mies. odpowiednio dla IFN- α , sunitinibu i sorafenibu. Różnica PFS dla sunitinibu i sorafenibu nie była znamienna statystycznie (p=0,96). Podobnie nie znaleziono istotnych statystycznie różnic w PFS, porównując dane dla grupy otrzymującej IFN- α z chorymi leczonymi sunitinibem albo sorafenibem (p=0,25 i p=0,97) (dla porównania IFN- α vs TKI p=0,53).

W drugim rzucie leczenia u 2 spośród 3 chorych otrzymujących *placebo* doszło do progresji istniejących zmian w kośćcu (66,6%). Podobne zjawisko zaobserwowano u 8 spośród 28 (28,6%) chorych otrzymujących sunitinib oraz 9 spośród 20 (45%) chorych leczonych sorafenibem (tab. 3.). Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w medianach czasu do progresji istniejących zmian prze-

Tabela 1. Poszczególne rodzaje terapii oraz odpowiednie protokoły badawcze
Table 1. Overview of studies and treatments received

Typ badania	Zastosowane leczenie	Dawkowanie	Randomizacja	Liczba chorych (n)
faza III [7]	sunitinib	50 mg/dobę; schedule 4/2	1:1	11
	IFN- α	9 MIU 3 razy/tydz.		9
rozszerzony dostęp [10]	sunitinib	50 mg/dobę; schedule 4/2	nie dotyczy	96
faza II [12]	sorafenib*	400 mg 2 razy/dobę	1:1	24
	IFN- α	9 MIU 3 razy/tydz.		9
faza III [4]	sorafenib	400 mg 2 razy/dobę	1:1	49
	<i>placebo</i>	nie dotyczy		20
rozszerzony dostęp [11]	sorafenib	400 mg 2 razy/dobę	nie dotyczy	74

*Dobowa dawka sorafenibu mogła być podwyższona do 1200 mg dziennie w przypadku stwierdzenia pierwszej progresji mRCC.

Tabela 2. Dane demograficzne chorych objętych badaniem oraz wstępnego zaawansowania mRCC w grupie

	IFN- α /Placebo	Sunitinib		Sorafenib		Suma
	(n=38)	I rzut leczenia (n=11)	II rzut leczenia (n=96)	I rzut leczenia (n=67)	II rzut leczenia (n=80)	(N=292)
mediana wieku w latach (zakres)	59,1 (37,2–74,1)	55,2 (37,7–70,3)	56,4 (25,6–75,4)	60,2 (37,3–75,4)	56,8 (32,2–78,3)	57,8 (25,6–78,3)
płeć, n (%)						
mężczyźni	29 (76)	10 (91)	71 (74)	49 (73)	57 (71)	216 (74)
kobiety	9 (24)	1 (9)	25 (26)	18 (27)	23 (29)	77 (26)
nefrektomia, n (%)	38 (100)	11 (100)	92 (96)	62 (95)	79 (99)	282 (97)
przerzuty wyjściowo, n (%)	8 (21)	4 (36)	28 (29)	22 (33)	20 (25)	82 (28)
lokalizacja przerzutów, n (%)						
płuca	29 (76)	8 (73)	70 (73)	56 (84)	70 (88)	233 (80)
wątroba	7 (18)	3 (27)	36 (38)	20 (30)	14 (18)	80 (27)
mózg	0 (0)	2 (18)	7 (7)	3 (5)	5 (6)	17 (6)
ECOG PS, n (%)						
0	24 (63)	8 (73)	35 (36)	22 (33)	41 (51)	130 (44)
1	14 (37)	3 (27)	54 (56)	40 (60)	34 (43)	145 (50)
2	0 (0)	0 (0)	7 (7)	5 (7)	5 (6)	17 (6)
grupa ryzyka w skali MSKCC, n (%)						
korzystne	3 (8)	0 (0)	11 (11)	8 (12)	14 (18)	36 (12)
pośrednie	35 (92)	11 (100)	82 (85)	40 (60)	60 (75)	228 (78)
niekorzystne	0 (0)	0 (0)	3 (3)	19 (28)	6 (8)	28 (10)

ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group performance status
MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Tabela 3. Progresa zmian przerzutowych raka nerki w kośćcu istniejących wyjściowo (n=82)

Table 3. Progression of pre-existing metastatic bone lesions in patients with mRCC (n=82)

	Progresa zmian, n (%)	Mediana czasu do progresji zmiany (miesiące)
I rzut leczenia		
IFN- α (n=5)	3 (60)	12
sunitinib (n=4)	1 (25)	22,4
sorafenib (n=22)	9 (40,9)	6,5
χ^2 sunitinib vs sorafenib	–	0,36
p (Yates)	–	0,96
II rzut leczenia		
placebo (n=3)	2 (66,6)	5,6
sunitinib (n=28)	8 (28,6)	10,1
sorafenib (n=20)	9 (45)	7
χ^2 sunitinib vs sorafenib	–	1,38
p (Yates)	–	0,38

Tabela 4. Przerzuty raka nerki do kości u chorych bez wyjściowego zajęcia kośćca (n=210)

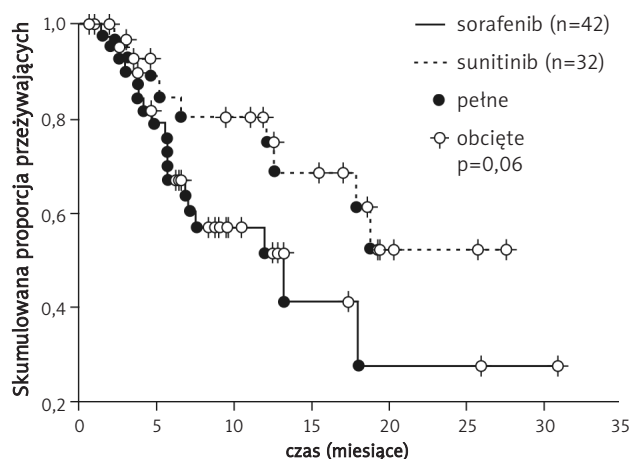
Table 4. Occurrence of metastatic bone lesions in mRCC patients without lesions at baseline (n=210)

	Progresa zmian, n (%)	Mediana czasu do pojawienia się zmiany (miesiące)
I rzut leczenia		
IFN- α (n=13)	1 (7,7)	6,7
sunitinib (n=7)	1 (14,3)	18
sorafenib (n=45)	7 (15,5)	8,3
χ^2 sunitinib vs sorafenib	–	0,01
p (Yates)	–	0,63
II rzut leczenia		
placebo (n=17)	3 (17,6)	9,5
sunitinib (n=68)	2 (2)	11
sorafenib (n=60)	9 (15)	13,1
χ^2 sunitinib vs sorafenib	–	5,9
p (Yates)	–	0,034

rzutowych w kośćcu pomiędzy grupami leczonymi placebo, sunitinibem lub sorafenibem (PFS odpowiednio 5,5, 10,1 i 7 mies.) odpowiednio p=0,14, p=0,53 i p=0,26. Dla porównania PFS sunitinib vs sorafenib p=0,38).

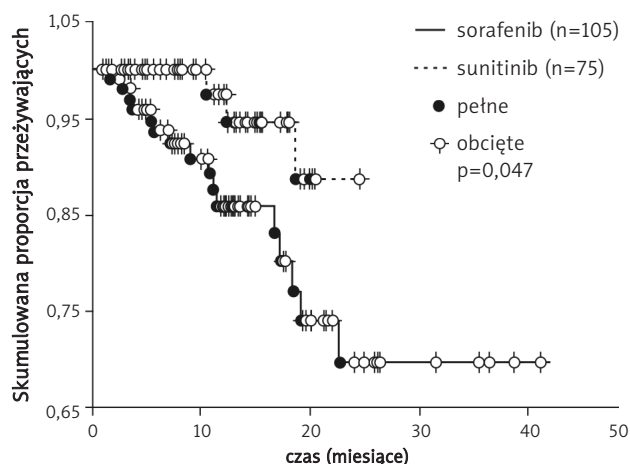
Nowe zmiany przerzutowe raka nerki do kości

Ogółem u 210 chorych wyjściowo nie stwierdzano zmian przerzutowych w obrębie kośćca. Wśród nich 65 otrzymało leczenie I rzutu, a 145 – II rzutu. W I rzucie leczenia



Ryc. 1. Czas do progresji wyjściowo istniejących zmian przerzutowych raka nerki do kości u chorych otrzymujących sunitinib lub sorafenib

Fig. 1. Time to progression of pre-existing bone lesions in mRCC patients receiving sunitinib or sorafenib therapy



Ryc. 2. Czas do pojawienia się zmian przerzutowych raka nerki w kośćcu u chorych bez uprzedniego zajęcia kośćca otrzymujących sunitinib lub sorafenib

Fig. 2. Time to progression as occurrence of new bone lesions in mRCC patients receiving sunitinib or sorafenib therapy

nowe zmiany w kośćcu stwierdzono u 1 spośród 13 (7,7%) chorych leczonych IFN- α , 1 spośród 7 (14,3%) chorych przyjmujących sunitinib i 7 w grupie 45 (15,5%) osób otrzymujących sorafenib (tab. 4.). Mediana czasu do pojawienia się przerzutów w kośćcu była dłuższa w grupie osób przyjmujących sunitinib (18 mies.) niż w grupach otrzymujących inne leczenie (dla IFN- α 6,7 mies., dla sorafenibu 8,3 mies.), niemniej jednak różnice te nie osiągnęły znaczenia statystycznego (dla porównania IFN- α vs sunitinib, sorafenib lub TKI odpowiednio $p=0,36$, $p=0,83$ i $p=0,96$; dla analizy porównawczej sunitinib vs sorafenib $p=0,63$).

W II rzucie leczenia u 3 z 17 chorych (17,6%) z grupy placebo stwierdzono pojawienie się zmian przerzutowych w kośćcu (tab. 4.). W grupie leczonej sunitinibem tylko u 2 spośród 68 chorych (2%) stwierdzono progresję choro-

by w postaci przerzutów do kości, podczas gdy częstość progresji w grupie leczonej sorafenibem równała się 15% (9 spośród 60 chorych). Mediana czasu do pojawienia się ognisk w kośćcu wynosiła odpowiednio 9,5, 11 i 13,1 mies. dla chorych otrzymujących placebo, sunitinib lub sorafenib. Różnica pomiędzy PFS dla grupy leczonej sunitinibem i sorafenibem była znamienna statystycznie ($p=0,034$) na korzyść tego pierwszego, podobnie z resztą jak różnica PFS sunitinibu vs placebo ($p=0,017$). Niemniej porównanie PFS dla sorafenibu vs placebo lub TKI vs placebo powodowało utratę znamienności (odpowiednio $p=0,27$ i $p=0,1$).

Generalnie zarówno w I, jak i II rzucie leczenia zastosowanie sunitinibu wiązało się z dłuższym czasem do progresji istniejących wyjściowo zmian przerzutowych raka nerki do kości, a różnica była bliska wartości znamiennych statystycznie ($p=0,057$; ryc. 1.). W przypadku nowych zmian przerzutowych do kości, dla obu linii leczenia sunitinib w porównaniu z sorafenibem znamiennie wydłużał czas do ich pojawienia się ($p=0,047$; ryc. 2.).

Podsumowanie

Obecność ognisk przerzutowych raka nerki do kości jest niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym i rokowniczym [13]. Dolegliwości zgłaszane przez chorych oraz powikłania istnienia przerzutów w kośćcu [14] skłaniają do poszukiwania skutecznych metod terapii tej grupy pacjentów.

Badanie wykazało, iż zastosowanie sunitinibu zmniejsza ryzyko powstawania zmian przerzutowych raka nerki do kośćca oraz znamiennie wydłuża czas do pojawienia się tych ognisk. Podobny wpływ sunitinibu obserwuje się w przypadku zastosowania go w I i II rzucie leczenia u chorych z już istniejącymi ogniskami przerzutowymi w kośćcu, niemniej różnice te w odniesieniu do sorafenibu to raczej trend, który w przeprowadzonej analizie nie osiągnął znaczenia statystycznego.

Ograniczenia wynikające z metodyki powyższego badania – retrospektywny charakter analizy, badanie jednoosrodkowe, nieliczne podgrupy chorych, subiektywna ocena progresji istniejących zmian kostnych – nakazują ostrożną ocenę jej wyników. Niemniej stanowią punkt wyjścia do dalszych obserwacji i oceny, zwłaszcza że dziś nie ma praktycznej możliwości przeprowadzenia badania prospektywnego.

Piśmiennictwo

- Godley P, Taylor M. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 199-203.
- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-75.
- Zekri J, Ahmed N, Coleman RE, Hancock B. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 2001; 19: 379-82.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-24.
- Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505-12.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-124.

8. Bukowski R, Szczylik C, Stadler W, Simantov R, Shan M. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 240s (Abstract 5023).
9. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 380s (Abstract LBA4510).
10. Gore M. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment of toxicity in an expanded open access trial with subpopulation analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 237s (Abstract 5010).
11. Ryan CW, Bukowski RM, Figlin R, et al. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: Long-term outcomes in first-line patients (pts). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 258s (Abstract 5096).
12. Szczylik C, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S. Randomized phase II trial of first line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 241s (Abstract 5025).
13. Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol* 2002; 13: 1460-8.
14. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature* 2002; 2: 584-93.

Adres do korespondencji

dr med. **Jakub Żoźnierek**
Klinika Onkologii
Centralny Szpital Kliniczny MON
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa