

Ze względu na szczególną oporność rozsialego raka nerki na dostępne metody leczenia trwają poszukiwania skutecznej metody postępowania z chorymi o tym rozpoznaniu. Immunoterapia, w Polsce głównie z użyciem interferonu  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), umożliwia wprawdzie wyleczenie kilku procent chorych, niemniej z powodu stosunkowo małej skuteczności ma ograniczone zastosowanie. Dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej leków nowej generacji – inhibitorów kinaz tyrozynowych i serynowo-treoninowych oraz przeciwciał monoklonalnych – odpowiedzi obiektywne można uzyskać częściej. Chociaż leki z tej grupy znamienne wydłużają czas wolny od progresji choroby nowotworowej, jednak ich wpływ na całkowity czas przeżycia chorych nie jest już tak oczywisty, a całkowite remisje raka nerki w trakcie terapii to kazuistyka. Leczenie farmakologiczne chorych na rozsialego raka nerki jest nadal postępowaniem paliatywnym, a jego głównym celem jest spowolnienie postępu choroby nowotworowej i, wtórnie, odsunięcie w czasie momentu, gdy osiągnięta ona krytyczne zaawansowanie. Z tego powodu konieczne jest poszukiwanie nowych strategii postępowania. Jedną z nich jest leczenie sekwencyjne – opcja atrakcyjna, ponieważ już dostępna i o przewidywalnej i tolerowanej toksyczności. Niniejsza praca jest krótkim omówieniem zagadnienia.

**Słowa kluczowe:** uogólniony rak nerki, terapia ukierunkowana, inhibitory kinaz tyrozynowych i serynowo-treoninowych, przeciwciała monoklonalne, leczenie sekwencyjne.

## Leczenie sekwencyjne chorych na rozsialego raka nerki

*Sequential therapy in treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma*

Jakub Żołnierek

Oddział Onkologii, Europejskie Centrum Zdrowia w Otwocku

### Wstęp

Powszechnie znanym problemem jest oporność przerzutowych zmian raka nerki na konwencjonalne metody leczenia. Do niedawna jedyną metodą terapii choroby rozsianej przynoszącą jakikolwiek pozytywny efekt była immunoterapia lub chemioimmunoterapia – w Polsce typowo za pomocą małych lub średnich dawek dwóch cytokin: interferonu  $\alpha$  (*interferon  $\alpha$*  – IFN- $\alpha$ ) i/lub interleukiny 2 (IL-2). Niestety, odsetek osób odnoszących korzyść z jej stosowania sięga zaledwie 8–15%, a wpływ IFN- $\alpha$  na przeżycie chorych jest ograniczony [1–3]. Biorąc pod uwagę określoną toksyczność cytokin oraz koszty ich zastosowania, zwłaszcza IL-2, immunoterapii nie podejmowano chętnie. Dlatego pomimo długoletniego ich stosowania w praktyce, rola tych substancji w leczeniu raka nerki była dyskutowana. Obecnie oczywiste jest, że immunoterapia ma pomimo tego miejsce w leczeniu raka nerki, a kluczem jest umiejętna selekcja chorych, którzy mają zostać poddani tej formie leczenia. Powinny to być osoby dotąd nieleczone farmakologicznie, z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka nerki po usunięciu guza pierwotnego w trakcie zabiegu nefrektomii, rozsiewem choroby ograniczonym do płuc oraz korzystnym rokowaniu w skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), zwłaszcza w dobrym stanie ogólnym. Dzięki takiemu postępowaniu odsetek obiektywnych odpowiedzi zwiększa się do 15–25%, a średni całkowity czas przeżycia chorych reagujących na leczenie wydłuża się o wiele miesięcy.

Dużym postępowaniem na polu terapii raka nerki było wprowadzenie nowoczesnych leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (*tyrosine kinases inhibitors* – TKI) i serynowo-treoninowych (*serine-threonine kinases inhibitors* – STKI) oraz przeciwciał monoklonalnych.

Dzięki ich zastosowaniu można skutecznie hamować procesy molekularne odpowiedzialne za powstawanie, proliferację i ekspansję komórek raka nerki oraz neoangiogenezę. Zjawisko to wydaje się pełnić istotną funkcję w patomechanizmie rozwoju raka nerki i jest ważnym celem dla nowych terapii z użyciem białek monoklonalnych i małych molekuł. Następnym podaniem tych nowoczesnych leków jest także brak aktywności receptorów odgrywających kluczową rolę w pobudzaniu tworzenia nowych naczyń krwionośnych, a mianowicie: mitogenezy i migracji komórek śródbłonna, ekspresji proteinaz biorących udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej, zwiększonej przepuszczalności ściany naczyń i podtrzymania nowo powstałych włośniczek [4].

Znaczna część tych zjawisk jest efektem zaburzonej aktywności specyficznych receptorowych białek błonowych i kaskady uruchamianych przez nie przemian, nad którymi naturalne mechanizmy obronne utraciły kontrolę [5–11], dlatego też zastosowanie terapeutyków ukierunkowanych na poszczególne ogniwa procesu stwarza szansę zahamowania postępu choroby nowotworowej.

As metastatic renal cell carcinoma (mRCC) is particularly resistant to available treatment modalities there is a strong need for development of new strategies to be used in therapy of patients with such diagnosis. Immunotherapy – in Poland typically based on subcutaneous injections of interferon  $\alpha$  – although having the ability to eradicate tumour does so only in a small percentage of patients. Because of its relatively low efficacy the indications for use of immunotherapy are restricted. Thanks to the introduction of novel drugs into clinical practice – tyrosine and serine-threonine kinase inhibitors and monoclonal antibodies – objective responses are seen more often. Despite their significant influence on progression-free survival, the impact on overall survival is not so clear and complete remissions are casuistic. Pharmacotherapy of metastatic renal cell cancer is still the palliative treatment, aimed at decelerating tumour growth and delaying the moment it reaches its critical burden. For this reason it is crucial to look for new strategies of care. One of them is sequential therapy – an attractive option available now and with predictive and tolerant toxicity. The paper provides a short discussion of the problem.

**Key words:** metastatic renal cell cancer, targeted therapy, tyrosine and serine-threonine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, sequential therapy.

Rzeczywiście tak jest. Zarejestrowane dotychczas leki nowej generacji – sorafenib, sunitinib, bewacyzumab i temsirolimus, a także oczekujący na rejestrację ewerolimus – w trakcie kontrolowanych badań klinicznych wykazały większy w porównaniu z komperatorem odsetek odpowiedzi obiektywnych i znamienne dłuższy czas wolny od progresji choroby nowotworowej [12–16]. Co więcej, jakość życia chorych leczonych nowymi terapeutykami jest znacznie większa w porównaniu ze stosowanymi poprzednio cytokinami [17]. Niemniej, ponieważ mechanizm ich działania polega głównie na hamowaniu proliferacji i neoangiogenezy, leki ukierunkowane wywierają przede wszystkim efekt cytostatyczny. Dlatego większość z badań rejestracyjnych nie dowiodła pozytywnego wpływu tych leków na całkowity czas przeżycia chorych na rozlanego raka nerki, a całkowite remisje zmian nowotworowych są wyjątkowo rzadkie.

W tej sytuacji potrzebne są nowe rozwiązania. Opcji jest kilka – od modyfikacji schematów administrowania i zmiany dawek dostępnych dziś leków, poprzez ich kojarzenie lub stosowanie sekwencyjne, po wprowadzanie nowych preparatów. Otwarta pozostaje także kwestia odpowiedniego momentu, w którym powinno zostać podjęte farmakologiczne leczenie przyczynowe [18].

### Dotychczasowe doświadczenia z leczeniem sekwencyjnym rozlanego raka nerki

Leczenie sekwencyjne to jedna ze strategii dającej szansę na poprawę wyników leczenia chorych na rozlanego raka nerki. Pozostałe opcje, choć niewątpliwie ważne, mają obecnie z różnych powodów ograniczone zastosowanie.

Obecnie nie można stwierdzić, że doświadczenia leczenia sekwencyjnego lekami nowej generacji są bogate. Tak naprawdę koncepcja wcale nie jest nowa – w onkologii w ogóle, a także w leczeniu chorych na raka nerki.

W rzeczywistości pomysł ten jest realizowany od początku „ery” terapii ukierunkowanych. Oba najwcześniej zarejestrowane preparaty – Nexavar i Sutent – pomyślnie przeszły testy kliniczne w leczeniu drugiego rzutu po niepowodzeniu immunoterapii opartej o cytokiny. Mowa o badaniach odpowiednio: BAY 43-9006/11213 (TARGET) oraz badaniu 1006.

Pierwsze z nich firma Bayer przeprowadziła jako podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie III fazy z użyciem sorafenibu (wtedy jeszcze BAY 43-9006) u chorych na rozlanego raka nerki z małym bądź średnim ryzykiem wg powszechnie stosowanej skali prognostycznej MSKCC [12]. Ogółem do badania włączono 903 osoby. Miało ono dostarczyć danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia chorych (*overall survival* – OS), czasu wolnego od progresji (*progression-free survival* – PFS), najlepszych odpowiedzi, jakie udało się uzyskać oraz profilu działań ubocznych związanych z terapią. Po wstępnej analizie zgromadzonych danych dotyczących bezpieczeństwa i efektywności leczenia (styczeń 2005 r.) stwierdzono znamienne statystycznie różnice w PFS przy tolerowanej toksyczności Nexavaru na korzyść tego ostatniego (5,5 vs 2,8 mies.,  $p < 0,01$ ; współczynnik ryzyka dla progresji choroby w trakcie leczenia Nexavarem 0,44). Podjęto decyzję o włączeniu wszystkich chorych z ramienia placebo mogących podjąć leczenie do grupy otrzymującej lek aktywny (*crossover*). Po kolejnej analizie okresowej, jaką przeprowadzono w maju 2005 r., ustalono, że Nexavar zmniejsza ryzyko zgonu chorych ( $p = 0,02$ , współczynnik ryzyka zgonu w ramieniu Nexavaru wyniósł 0,72), oferując 10% obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z 2% w ramieniu placebo kosztem umiarkowanej toksyczności i pozwalając na tzw. kontrolę przebiegu choroby (*disease control rate* – DCR) rzędu blisko 80%. Mediana całkowitego czasu przeżycia chorych w trakcie leczenia Nexavarem wyniosła 19,3 mies. i choć była dłuższa niż w grupie placebo (15,9 mies.), to różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej. Prawdopodobnie stało się tak ze względu na wspomnianą już możliwość przeprowadzenia *crossover* i przejścia części chorych z ramienia placebo do grupy otrzymującej lek badany.

Badanie 1006 zaprojektowano i przeprowadzono jako otwarte jednoramienne i wieloosrodkowe badanie kliniczne II fazy z sunitinibem w leczeniu chorych na rozlanego raka nerki, takze po niepowodzeniu immunoterapii. Wyniki opublikowano w czerwcu 2006 r. [13].

Od lutego do listopada 2004 r. do badania włączono 106 chorych na uogólnionego raka nerki spelniających klasyczne kryteria kwalifikacji, ktorzy nie odnieśli korzyści z leczenia cytokinami. Jednocześnie zweryfikowano wyniki jednoosrodkowego badania II fazy o podobnej konstrukcji. W badaniu tym leczenie prowadzono do momentu progresji choroby nowotworowej, znaczącej toksyczności lub wycofania przez pacjenta zgody na kontynuowanie terapii. U 10 z 36 osób, u ktorzych stwierdzono częściowe remisje choroby nowotworowej (ocena wg kryteriów RECIST dokonana przez niezależny zespół radiologów), doszło do następnej progresji, niemniej jednak nie udało się ustalić mediany czasu trwania odpowiedzi. Mediana całkowitego czasu wolnego od progresji wyniosła 8,3 mies. (95% CI 7,8–14,5 mies.). Mediany całkowitego czasu przeżycia nie osiągnięto, przy czym 6-miesięczne całkowite przeżycie osiągnęło 79% chorych (95% CI 70–86%). Ustalono, że odsetek odpowiedzi (*objective response rate* – ORR) na terapię Sutentem w II rzucie leczenia wyniósł 34%, u dalszych 29% chorych uzyskano stabilizację choroby nowotworowej. Średni całkowity czas przeżycia chorych w grupie badanej był na tyle długi, że w momencie prowadzenia analizy nie osiągnięto jego mediany.

Na podstawie omówionych wyżej wyników badań sora-fenib i sunitinib uzyskały rejestrację w leczeniu drugiego rzutu chorych na zaawansowanego raka nerki, ktorzy nie odnieśli korzyści z immunoterapii cytokinami.

Sytuację dodatkowo zmieniły wyniki rozpoczętego w 2004 r. badania z randomizacją III fazy AVOREN [14]. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia Avastinu w dawce 10 mg/kg m.c. i IFN- $\alpha$  (9 mln jednostek międzynarodowych, 3 razy w tygodniu podskórnie, 9 MIU TIW s.c.) w porównaniu z IFN- $\alpha$  (9 MIU TIW s.c.) jako terapią pierwszego rzutu u chorych na jasnokomórkowego mRCC. Do leczenia kwalifikowani byli chorzy z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali Motzera (MSKCC), poddani wcześniej zabiegowi usunięcia guza pierwotnego, u ktorzych nie stwierdzano przerzutów raka nerki do ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie kontynuowano do stwierdzenia progresji choroby nowotworowej. W trakcie badania ocenie poddano: całkowity czas przeżycia chorych, czas wolny od progresji i czas do progresji choroby nowotworowej, częstość występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz profil toksyczności terapii. Od czerwca 2004 r. do października 2006 r. do badania włączono ogółem 649 chorych w 101 ośrodkach na całym świecie. Pomimo że leczenie było tolerowane dość dobrze, a nasilenie objawów ubocznych umiarkowane, 12% chorych w ramieniu IFN- $\alpha$  i 28% chorych leczonych skojarzeniem IFN- $\alpha$  2a/Avastin musiało przerwać leczenie z powodu toksyczności. Stwierdzono, że połączenie dwóch leków, tj. Avastinu i IFN- $\alpha$  2a znamiennie wydłużyło średni czas wolny od progresji (10,2 vs 5,4 mies. na korzyść leczenia skojarzonego; HR = 0,63;  $p < 0,0001$ ) oraz zwiększyło odsetek obiek-

tywnych odpowiedzi z 12,4% w ramieniu IFN- $\alpha$  na 30,6% ( $p < 0,0001$ ) dla obu leków stosowanych jednocześnie. Ponadto, stwierdzono trend ( $p = 0,067$ ) pozytywnego wpływu stosowania połączenia obu leków na średni całkowity czas przeżycia chorych. Co prawda, nie dowiedziono znamiennego statystycznie wpływu skojarzenia leków na poprawę mediany całkowitego czasu przeżycia chorych w porównaniu z samym IFN- $\alpha$ , ale prawdopodobnie stało się tak dlatego, że większość chorych, u ktorzych stwierdzono progresję choroby nowotworowej i ktorzy zostali wyłączeni z badania, otrzymało następnie leczenie kolejnego rzutu lekami ukierunkowanymi [18]. W trakcie analizy stwierdzono ponadto, że zmniejszenie dawki IFN- $\alpha$  z 9 na 3 MIU TIW s.c. znakomicie poprawia tolerancję przy zachowaniu korzystnego efektu terapeutycznego.

Z perspektywy czasu okazało się, że badanie AVOREN dowiodło korzyści płynących ze wzbogacenia immunoterapii jako leczenia pierwszej linii o nowoczesny lek, jakim jest humanizowane przeciwciało IgG anty-VEGF (*vascular endothelial growth factor*).

Rok 2008 przyniósł publikację wyników wieloosrodkowego badania fazy II oceniającego bezpieczeństwo i efektywność leczenia sunitinibem chorych na rozlanego raka nerki po niepowodzeniu leczenia bewacyzumabem (Avastinem) kojarzonym z IFN- $\alpha$  [19]. Dodatkowo, w trakcie badania przeprowadzono ocenę dynamiki stężeń VEGF-A, VEGF-C, rozpuszczalnego receptora VEGF-3 ([sVEGFR]-3) oraz łożyskowego czynnika wzrostu (*placental growth factor* – PGF) jako biomarkerów predykcji odpowiedzi na leczenie sunitinibem. Celem pierwszorzędownym było ustalenie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) a celami drugorzędownymi: czasem wolnym od progresji choroby nowotworowej (PFS) czasem trwania odpowiedzi na leczenie (*duration of response* – DR), całkowitym czasem przeżycia chorych (OS) oraz toksycznością leczenia. Chorzy ( $n = 61$ ) byli leczeni standardowym schematem i dawką sunitinibu, tj. 50 mg dziennie w cyklu 6-tygodniowym (4 tyg. leczenia, następnie 2 tyg. przerwy).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 23% (95% CI 13,2–35,5%). Stwierdzono, że mediana PFS to 30,4 tyg. (95% CI 18,3–36,7 tyg.), mediana DR wyniosła 44,1 tyg. (95% CI 25,0–102,7 tyg.), a mediana OS 47,1 tyg. (95% CI 36,9–79,4 tyg.). Leczenie było dobrze tolerowane, a działania uboczne terapii typowe dla Sutentu, włączając w to umiarkowane uczucie osłabienia ogólnego, nadciśnienie tętnicze i reakcję skórną ręka-stopa. Co więcej, ustalono, że wyjściowo mniejsze stężenia sVEGFR-3 i VEGF-C były związane z lepszą odpowiedzią na prowadzone leczenie – wydłużenie PFS i zwiększenie ORR – zatem białka te mogą być wartościowymi markerami predykcyjnymi. Uznano, że zastosowanie Sutentu u chorych, u ktorzych leczenie Avastinem wiązało się z utratą kontroli nad chorobą nowotworową, jest bezpieczne i skuteczne. Ponadto, badanie dowiodło, że sunitinib hamuje przesyłanie sygnału przez szlaki odpowiedzialne za oporność na bewacyzumab.

Wraz z upływem czasu i rosnącym doświadczeniem w stosowaniu leków, problemem w praktyce klinicznej stała się oporność na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych. Może to być oporność pierwotna lub wtórna, co nieco sze-

rzej omówiono poniżej. Powstaje pytanie: czy do przetamania obserwowanej oporności wystarczy inny inhibitor kinaz tyrozynowych, czy też konieczny jest lek o odmiennym mechanizmie działania? Dane dostępne obecnie nie pozwalają na udzielenie prostej odpowiedzi. Decyzje muszą uwzględniać specyficzną sytuację, w jakiej znalazł się konkretny chory, ponieważ obie opcje mogą okazać się skuteczne.

Dotychczas opublikowano wyniki dwóch retrospektywnych analiz, które stwierdzają, że w przypadku progresji raka nerki w trakcie leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych można uzyskać dodatkową korzyść terapeutyczną stosując inny lek z tej grupy – w przypadku tych publikacji sunitinib po sorafenibie.

W pierwszej analizie [20] grupa 49 chorych poddana została leczeniu sekwencyjnemu sorafenibem, a następnie sunitinibem (ramię A,  $n = 29$ ) lub sekwencją odwrotną (ramię B,  $n = 20$ ). Mediana czasu trwania stabilizacji choroby nowotworowej w ramieniu A wyniosła 20 tyg. w porównaniu z 9,5 tyg. w ramieniu B, podczas gdy mediana czasu do drugiej progresji (liczona od momentu rozpoczęcia terapii pierwszym lekiem) wyniosła odpowiednio 78 i 37 tyg. ( $RR = 3,0$ ,  $p = 0,016$ ), dowodząc większej skuteczności leczenia sunitinibem po progresji w trakcie leczenia sorafenibem. Mediany czasu całkowitego przeżycia w grupie A i B wyniosły 102 vs 45 tyg. ( $p = 0,061$ ).

Wyniki i wnioski płynące z drugiej analizy [21] są podobne. W grupie 90 chorych na rozsiały raka nerki u 68 osób zastosowano sorafenib, a następnie, po stwierdzeniu progresji, sunitinib. Pozostałych 22 chorych było leczonych sekwencją odwrotną. Mediana czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej w grupie pierwszej wyniosła 26 tyg., podczas gdy w grupie drugiej – 22 tyg.

**Tabela 1.** Standard postępowania w mRCC (na podstawie badań II/III fazy)

**Table 1.** Standard of care in mRCC (metastatic renal cell carcinoma; according to Phase II and III trials)

Populacja		III faza
I rzut leczenia	korzystne i pośrednie rokowanie w skali MSKCC	bewacyzumab + IFN- $\alpha$ IFN- $\alpha$ sunitinib
	niekorzystne rokowanie w skali MSKCC	temsrolimus sunitinib
II rzut leczenia	po cytokinach po VEGFr TKI po mTOR STKI	sorafenib ewerolimus

Obie analizy mają charakter retrospektywny i przeprowadzono je na stosunkowo nielicznych grupach, dlatego też powinny być traktowane ostrożnie, będąc dobrym punktem do konstruowania hipotez badawczych dla kontrolowanych analiz o charakterze prospektywnym.

Lekami o odmiennym niż TKI mechanizmie działania są inhibitory kinaz serynowo-treoninowych. Poprzez wiązanie z cytozolemowym kompleksem utworzonym z połączenia białka FK506 z innym – FKBP-12, leki te hamująco wpływają na mTOR (*mammalian target of rapamycin*) – kinazę pełniącą funkcję regulatorową w cyklu komórkowym. W ten sposób doprowadzają do zahamowania translacji kluczowych białek regulatorowych fazy G1 cyklu komórkowego poprzedzającego replikację, uniemożliwiając tym samym przejście komórki do fazy S.

W 2008 r. opublikowano wyniki kontrolowanego placebo badania z randomizacją III fazy, oceniającego skuteczność ewerolimusu (RAD 001) u chorych na uogólnionego raka nerki i z progresją po leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych szlaku VEGF – sunitinibem, sorafenibem lub oboma lekami [16]. Chorych zrandomizowano w stosunku 2 : 1 do ramienia ewerolimusu (10 mg dziennie,  $n = 272$ ) lub placebo ( $n = 138$ ), a następnie stratyfikowano pod względem rokowania (skala MSKCC) i zastosowanego uprzednio leczenia. Celem pierwszorzędowym badania było określenie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej (ocena wg kryteriów RECIST dokonana przez niezależny zespół radiologów). W trakcie drugiej analizy okresowej stwierdzono znamienne różnice w częstości progresji choroby nowotworowej na korzyść leku badanego (37 vs 65%,  $HR = 0,3$ , 95% CI 0,22–0,4,  $p < 0,0001$ ) oraz mediany czasu wolnego od progresji nowotworu – 4,0 (95% CI 3,7–5,5) vs 1,9 (1,8–1,9) mies. Leczenie było dobrze tolerowane – najczęstszymi działaniami ubocznymi terapii były: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (40% chorych leczonych ewerolimusem), wysypki (25%), ogólne uczucie zmęczenia (20%), ale generalnie były one nieznaczne lub umiarkowane. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym było *pneumonitis* (8 przypadków o natężeniu 3 NCI – CTC).

Ewerolimus oczekuje na rejestrację do leczenia osób z uogólnionym rakiem nerki i z progresją po leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych, której należy spodziewać się w przeciągu najbliższych kilku miesięcy.

Na podstawie opublikowanych wyników kontrolowanych badań klinicznych II i III fazy, z których część omówiono, opracowano algorytm optymalnego postępowania z chorymi na rozsiały raka nerki (tab. 1.) oraz propozycje leczenia sekwencyjnego (ryc. 1.).

szacowany  
PFS (mies.)

bewacyzumab + IFN- $\alpha$  → sorafenib → sunitinib → ewerolimus 26,1

bewacyzumab + IFN- $\alpha$  → sunitinib → sorafenib → ewerolimus 27,3

**Ryc. 1.** Propozycje leczenia sekwencyjnego (Escudier) [25]

**Fig. 1.** Proposal of sequential therapy scheme (Escudier B) [25]



## Dyskusja

Wprowadzenie nowych leków to spektakularny postępek w terapii rozlanego raka nerki. Ważne jest zwiększenie odsetka chorych odpowiadających na leczenie – czy to dzięki uzyskaniu odpowiedzi obiektywnej, czy stabilizacji zmian przerzutowych. Sukcesem jest znamienne statystycznie, ale co ważniejsze, klinicznie, wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej, lepsza tolerancja leczenia – częściej umożliwiająca normalne funkcjonowanie – i lepsza jakość życia chorych w trakcie trwania terapii.

Choć w większości przypadków nie udało się z mocą statystyczną udowodnić pozytywnego wpływu leków nowej generacji na czas przeżycia chorych, wystarczy sięgnąć do danych historycznych i raportowanych obecnie. Przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej leków ukierunkowanych, tj. w erze immunoterapii, mediana czasu całkowitych przeżyć chorych na rozlanego raka nerki sięgała ok. 12–14 mies. Obecnie wartości te ulegają niemal podwojeniu. Z powodów wymienionych wyżej nowe leki zastępują lub uzupełniają immunoterapię jako metodę starszą i niedoskonałą. Preparaty sorafenibu (Nexavar) i sunitinibu (Sutent), bewacyzumabu (Avastin) i temsirolimusu (Torisel) zarejestrowano już do leczenia chorych na raka nerki na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy, a ewerolimusu uzyskała taką rejestrację w ciągu najbliższych miesięcy.

Prowadząc leczenie ukierunkowane, nie można jednak zapominać, że leczy się paliatywnie. Walczy się o wydłużenie czasu przeżycia chorego, starając się zahamować postępek nowotworu, umożliwić normalne funkcjonowanie w warunkach domowych – ale „odkłada się” problemy na później.

Problemy te zwykle zaś wiążą się ze zjawiskiem oporności na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych – coraz częściej pojawiającym się w praktyce klinicznej. W tej sytuacji ma ono zwykle charakter wtórny, czyli przyjmuje postać progresji choroby nowotworowej, która następuje po wstępnych sukcesach terapii – nawet po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi w trakcie leczenia. Odmienną i trudniejszą z punktu widzenia terapii sytuacją jest oporność pierwotna. Jest to stały, niepokonywany wzrost guza pomimo zastosowania TKI.

Mechanizm molekularny opisywanych zjawisk jest odmienny. W oporności pierwotnej mamy do czynienia z sytuacją, w której wzrost guza wynika prawdopodobnie z patologicznej aktywności ścieżek przesyłu sygnałów innych niż hamowane przez typowe inhibitory kinaz tyrozynowych (zależnych od szlaków kinaz związanych w receptorami VEGF, PDGF, *stem cell factor*, czyli KIT, FLT-3 i RET). W oporności wtórnej mamy do czynienia z uruchomieniem i następującą dominacją alternatywnych mechanizmów molekularnych, prowadzących do dalszej progresji nowotworu chociażby drogą tzw. ucieczki angiogennej – zmianie w odpowiedzi na bodziec ścieżek przesyłu sygnału, umożliwiającą tworzenie nowych naczyń odżywczych dla guza.

W tej sytuacji sięgnąć można po różne rozwiązania, ponieważ opcji jest kilka.

Pierwszą jest modyfikacja schematów administrowania i zmiana dawek dostępnych dziś leków.

Inną, skuteczną formą przetamowywania oporności może być stosowanie skojarzeń leków. Opcja ta teoretycznie powinna sprawdzać się w przypadku pierwotnej oporności na leki ukierunkowane. Istnieją różne strategie łączenia terapeutyków. Pierwsza to kojarzenie „pionowe”, czyli jednoczesna blokada tego samego szlaku metabolicznego na różnych poziomach poprzez atakowanie specyficznych, a odmiennych dla poszczególnych podawanych molekuł, celów. Druga koncepcja to „kojarzenie poziome”. Polega ono na blokowaniu różnych ścieżek przesyłu sygnału w komórce. W planowaniu przyszłego leczenia kojarzącego nowoczesne leki istotnym będzie również rozważenie, nazwijmy to, komórkowego punktu uchwytu dla danego preparatu. Otóż leki, których głównym mechanizmem działania jest hamowanie neoangiogenezy, wywierają wpływ na pericyty i komórki endotelium, a w mniejszym stopniu na komórki raka nerki. Z kolei te hamujące proliferację ukierunkowane będą głównie na komórki nowotworowe guza.

Problemem, który wiąże się ze strategią leczenia skojarzonego, jest toksyczność potężnej leków.

Obecnie znane są wyniki badań fazy I, w których oceniano skojarzenia bewacyzumabu z temsirolimusem (ASCO 2007), sorafenibem (ASCO 2008) [22] i sunitinibem (ASCO 2008) [25]. W przypadku sorafenibu wiadomo już, że konieczna jest redukcja dawki leku, a badanie oceniające możliwość łącznego stosowania Avastinu z Sutentem musiało zostać przerwane z powodu poważnych działań niepożądanych. Podobny problem spowodował konieczność przerwania badania I fazy oceniającego łączne stosowanie temsirolimusu z sunitinibem (ASCO 2008) [24]. Na wyniki badań fazy II trzeba jeszcze poczekać.

Wprowadzanie nowych preparatów jest o tyle problematyczne, że wymaga czasu. Proces projektowania, tworzenia i testowania leku na etapie przedklinicznym, a następnie klinicznym w trzech fazach zajmuje średnio kilkanaście lat. Nowe terapeutyki wchodzi do praktyki klinicznej średnio co kilka lat. Dziś wydaje się, że najwcześniej można spodziewać się rejestracji ewerolimusu (perspektywa kilku miesięcy) oraz pazopanibu (kilkanaście miesięcy).

Biorąc pod uwagę powyższe, terapia sekwencyjna jest opcją atrakcyjną i to z kilku powodów.

Przede wszystkim jest możliwa do zrealizowania już teraz. Jako że powinna być prowadzona z wykorzystaniem kilku zarejestrowanych preparatów, jest leczeniem o przewidywalnej toksyczności i znanym profilu bezpieczeństwa. Jakość życia chorych poddanych leczeniu sekwencyjnemu także jest możliwa do przewidzenia, a onkolog prowadzący leczenie realizuje opiekę standardową, stosując znane preparaty w typowych dla nich dawkach.

Omawiana „nowa strategia” leczenia sekwencyjnego tak na prawdę nie jest pomysłem nowym, a na pewno nie jest koncepcją zrodzoną przez kilka ostatnich lat. W praktyce klinicznej chętnie sięga się po kolejne rzuty farmakologicznego leczenia przyczynowego w przypadku dowodów na nieskuteczność terapii poprzednią linią leczenia. Typowym przykładem jest rak jelita grubego. W ostatnich latach w chorobie tej, dzięki zastosowaniu nowych cytostatyków z jednej strony, oraz leczenia sekwencyjnego z drugiej, udało się podwoić medianę całkowitego czasu przeżycia leczo-

nych. Jednym z istotnych czynników rokowniczych w tej chorobie jest dostępność do skutecznych i zarejestrowanych leków, a *continuum* opieki nad chorymi na rozlanego raka jelita grubego jest powszechną strategią postępowania.

Podobnie jest także w przypadku chorych na uogólnionego raka nerki. Pośredniego dowodu dostarczają wyniki omawianego już wcześniej badania AVOREN [18]. Otóż w badaniu tym chorzy włączani do leczenia poddawani byli stratyfikacji. Sponsor badania założył, i słusznie, że dostępność innych leków nowej generacji, potencjalnie możliwych do zastosowania po wyłączeniu chorych z badania AVOREN będzie inna w krajach Europy Zachodniej w porównaniu z krajami Europy Środkowo-Wschodniej, dlatego też zdecydował się m.in. na taką stratyfikację. Co się okazało? Otóż mediana całkowitego czasu przeżycia chorych leczonych w krajach Europy Środkowo-Wschodniej jest wyraźnie (2–3 mies.) gorsza od mediany całkowitego czasu przeżycia chorych w Europie Zachodniej – głównie za sprawą braku dostępu do nowocześniejszych, a zarejestrowanych w tym wskazaniu leków. Co więcej, kolejna z analiz cząstkowych pozwoliła stwierdzić, że mediana całkowitego czasu przeżycia chorych, którzy po niepowodzeniu leczenia bewacyzumabem z IFN- $\alpha$  otrzymali TKI (grupa 96 chorych), jest większa niż w przypadku podania TKI po uprzednim leczeniu IFN- $\alpha$  w monoterapii ( $n = 81$  chorych). Wyniosły one odpowiednio 38,6 vs 33,2 mies. [HR = 0,77 (95% CI 0,51–1,15);  $p = 0,1948$ ] [25]. Obecnie są to najlepsze wyniki dotyczące czasu przeżycia chorych na rozlanego raka nerki, a uzyskane dzięki leczeniu sekwencyjnemu.

Oczywiście, wciąż nie wiadomo, jaka powinna być optymalna kolejność administrowania poszczególnych leków, którymi dysponujemy.

Należy zaznaczyć, że pomimo tak dużego kroku naprzód nie można zapominać o roli cytokin w powstających algorytmach postępowania z chorymi na rozlanego raka nerki. Zastanawiając się nad sposobem postępowania z chorym dotąd nieleczonym, powinno się rozważyć właśnie tę metodę. Istnieje bowiem grupa pacjentów, którzy mogą skorzystać z tej opcji leczenia – typowo dotychczas nieleczeni farmakologicznie chorzy w młodym wieku, dobrym stanie ogólnym, po nefrektomii z usunięciem guza pierwotnego jasnokomórkowego raka nerki, metachronicznymi przerzutami ograniczonymi do płuc i korzystnym ryzyku w skali MSKCC (znanej szeroko jako skala prognostyczna Motzera). Immunoterapia umożliwia uzyskanie długotrwałych remisji, które w przypadku odpowiedzi całkowitych trwają długo i często mogą być uznane za wyleczenie. Zjawisko takie w grupie osób leczonych lekami nowej generacji występuje niezmiernie rzadko – leki nowej generacji, w przeciwieństwie do immunoterapii, nie są w stanie wyleczyć chorego. Obecnie sytuacja jest o tyle sprzyjająca, że IFN- $\alpha$  może być z powodzeniem i dodatkową korzyścią łączony z bewacyzumabem.

Oczywiście, kwestię kolejności administrowania leków powinny rozstrzygnąć prospektywne badania kliniczne z randomizacją. Przykładem jest badanie START (*Sequential Two-agent Assessment in RCC Therapy*): 240 chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka nerki, bez przerzutów do OUN, po przebytych zabiegach nefrektomii z usunięciem gu-

za pierwotnego, dotychczas nieleczonych przyczynowo farmakologicznie ma zostać zrandomizowanych w stosunku 1 : 1 : 1 do ramion otrzymujących leki zarejestrowane do leczenia w I rzucie, tj. bewacyzumab, sunitinib lub temsirolimus. W przypadku stwierdzenia progresji choroby nowotworowej mają oni zostać poddani kolejnej randomizacji, z przydziałem któregoś z niestosowanych w I rzucie leków. Na jego wyniki przyjdzie jeszcze poczekać.

Pytaniem wciąż otwartym, a równie aktualnym, jeśli chodzi o opcję leczenia sekwencyjnego, są właściwe kryteria oceny efektywności prowadzonego leczenia. Nie jest to kwestia niedoskonałej klasyfikacji odpowiedzi w systemie RECIST. Problem martwicy centralnej widzianej w obrazach tomograficznych jako ogniska hipodensyjne, świadczącej o skutecznym niszczeniu masy guza przy zwiększeniu jego wymiarów zewnętrznych (progresja?) jest powszechnie znany. W tym przypadku jest on głębszy, bo dotyczy również momentu decyzji o zmianie jednej linii leczenia na inną. Jeśli terapia prowadzona jest w ramach badania klinicznego, to oczywiście system oceny, zwykle RECIST, jest narzucony. W praktyce klinicznej podjęcie decyzji o zmianie leku powinno zapaść w momencie stwierdzenia braku dalszych korzyści, jakie mogą płynąć dla chorego z aktualnej terapii. Powolna, trwająca miesiącami progresja choroby nowotworowej jest zjawiskiem stosunkowo częstym. Obserwowana jest tym częściej, im dłużej trwa bieżące leczenie. Jeśli po 12 czy 18 mies. dobrze tolerowanej terapii stwierdza się, że rozmiary guza zwiększyły się w stosunku do stanu wyjściowego o więcej niż 20%, to czy należy stwierdzić, że dany lek jest nieskuteczny i zastosować inny? Czy nie zbyt pochopnie pozbawimy wtedy chorego leczenia, z którego *de facto* odnosił korzyść, a do którego wrócić już nie będzie można? Nie ma prostej odpowiedzi na to pytanie, a podejmowane decyzje muszą uwzględniać specyficzną sytuację, w jakiej znalazł się konkretny chory.

Na koniec parę słów o nieciekawej sytuacji w Polsce. Niestety, algorytm postępowania w naszym kraju różni się od stosowanych w Europie Zachodniej czy Stanach Zjednoczonych (ryc. 1). Dostęp do leków nowej generacji jest w Polsce ograniczony głównie ze względu na wysokie koszty terapii, sięgające niezależnie od preparatu kilkunastu tysięcy złotych za miesiąc kuracji, prowadzonej przeciwieństwie do momentu progresji choroby nowotworowej, względnie nietolerowanej i niedającej się opanować leczeniem objawowym toksyczności. W przypadku braku możliwości zakupu leku przez samego pacjenta leczenie realizuje się jako procedurę chemioterapii niestandardowej. Nawet w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej złożonego wniosku, limity przyznanych środków nie pozwalają realnie na leczenie w ośrodku onkologicznym więcej niż kilku chorych rocznie. Szacunkowa liczba osób kwalifikujących się do takiego leczenia co roku w naszym kraju sięgnie niedługo 2 tys.

Ponadto, bardzo niepokojące są plany NFZ związane z wpisaniem do katalogu terapii tylko jednego spośród czterech leków zarejestrowanych obecnie do leczenia zaawansowanego raka nerki. Tymczasem algorytm postępowania (ryc. 1) ma taką postać dlatego, że specyfika każdego z terapeutyków warunkuje jego specyficzne zastosowanie. W zróżnicowanej grupie chorych na raka nerki, każdy z nich

ma swoje miejsce, a propozycje na najbliższą przyszłość (ryc. 2.) uwzględniają jeszcze szersze potrzeby. Za złożoną konstrukcją algorytmów, tworzonych nie po to, by utrudnić życie, ale wynikającą z potrzeby dopasowania się do realiów, kryje się postęp mierzony wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej i czasu przeżycia chorych [25]. Promowanie tylko jednego spośród grupy dostępnych, a różniących się między sobą leków, jest poważnym błędem i nie leży w naszym interesie.

Problem ten będzie musiał znaleźć wkrótce sensowne rozwiązanie.

#### Piśmiennictwo

1. Stebbing J, Gore M. The current status of interferon-alfa treatment in advanced renal cancer. *BJU International* 2001; 87: 599-601.
2. Steineck G, Strander H, Carbin BE, et al. Recombinant Leucocyte IFN alpha-2a and medroxyprogesterone in advanced renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 1990; 29: 155-62.
3. Kriegmair M, Oberneder R, Hofstetter A. Interferon alpha and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1995, 45: 758-62.
4. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endoc Rev* 1997; 18: 4-25.
5. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1692-703.
6. Cherrington JM, Strawn LM, Shawver LK. New paradigms for treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv Cancer Res* 2000; 79: 1-38.
7. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 77: 527-43.
8. Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell* 1998; 94: 715-25.
9. Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev* 1999; 13: 1055-66.
10. Gilliland DG, Griffin JD. Role of FLT3 in leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 274-81.
11. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
13. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-24.
14. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- $\alpha$  2a vs placebo/interferon- $\alpha$  2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *ASCO Meeting 2007; abstract [3]*.
15. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
16. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56.
17. Szczylik C, Cella D, Eisen T, Shah S, Laferriere N, Scheuring U, Escudier BJ. Comparison of kidney cancer symptoms and quality of life (QoL) in renal cell cancer (RCC) patients (pts) receiving sorafenib vs interferon- $\alpha$  (IFN). *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl): 15S. Abstract 9603.
18. Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S, et al. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- $\alpha$  2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract]. *ASCO 2009 Abstract #5020*.
19. Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3743-8.
20. Dudek AZ, Żołnierek J, Dham A, Lindgren BR, Szczylik C. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 61-7.
21. Sablin MP, Bouaita L, Balleyguier C, et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: retrospective analysis in 90 patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2007; 25 (suppl): 244S. Abstract 5038.
22. Azad NS, Jain L, Annunziata C, et al. Correlative studies of a phase I trial of combination anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with sorafenib and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl): 15S. Abstract 3545.
23. Feldman DR, Ginsberg MS, Baum M, et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl): 15S. Abstract 5100.
24. 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. *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl): 15S. Abstract 16020.
25. Escudier B, Goupil MG, Massard C, Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115 (10 Suppl): 2321-6.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Jakub Żołnierek**  
 Oddział Onkologii  
 Europejskie Centrum Zdrowia w Otwocku  
 ul. Borowa 14/18  
 05-400 Otwock  
 e-mail: jakub.zolnierek@ecz-otwock.pl