

Przyczynowe leczenie farmakologiczne obecnie najczęściej jest wykorzystywane w leczeniu paliatywnym rozsianego raka nerki, rzadziej – guzów nieresekcyjnych.

Wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie poprawiło rokowanie chorych na raka o histologii jasnokomórkowej w stadium zaawansowanym. Na podstawie opublikowanych wyników perspektywnych badań klinicznych III fazy kilka substancji uzyskało rejestrację do stosowania w tym rozpoznaniu. Wskazania do podawania poszczególnych leków są zróżnicowane, choć nierzadko wzajemnie się pokrywają. Choć podobne pod względem mechanizmu działania, leki te różnią się między sobą profilem toksyczności, która jest istotna z racji długotrwałego okresu leczenia o założeniu paliatywnym oraz możliwości prowadzenia terapii sekwencyjnej. Wszystko razem decyduje o tym, że nie ma jednego leku, który stanowiłby optymalne postępowanie u każdego pacjenta z tą chorobą.

W Polsce uwarunkowania formalne wynikające z prowadzenia specyficznej polityki refundacyjnej prowadzą do suboptymalnego leczenia części osób z rozpoznaniem raka nerki. W artykule omówiono ten problem.

Słowa kluczowe: rak nerki, leczenie ukierunkowane molekularnie, chemioterapia niestandardowa.

Leczenie farmakologiczne chorych na rozsianego raka nerki – algorytm a polskie realia

Jakub Żołnierek

Klinika Nowotworów Układu Moczowego,
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wstęp

Leczenie farmakologiczne rozsianego raka nerki (*metastatic renal cell carcinoma* – mRCC) prowadzone jest z założeniem paliatywnym.

Zastosowanie farmakoterapii neoadiuwantowej oraz adiuwantowej powinno być zalecane w ramach dostępnych badań klinicznych i nie może być traktowane jako postępowanie standardowe czy nawet zalecane.

Do niedawna jedyną opcją terapeutyczną były cytokiny, takie jak interferon α (IFN- α) czy interleukina 2 (IL-2). Wprowadzenie do praktyki klinicznej leków ukierunkowanych molekularnie poprawiło rokowanie chorych na jasnokomórkowego raka w stadium zaawansowanym. W okresie stosowania immunoterapii mediana czasu przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) chorych na uogólnionego RCC wynosiła ok. 12–14 miesięcy. Obecnie wartościom tym odpowiada mediana oczekiwanego czasu przeżycia wolnego od progresji (*progression-free survival* – PFS), a wartości mediany OS uległy podwojeniu. Z tego powodu leki nowej generacji wypierają lub – rzadziej – uzupełniają immunoterapię. Ta bowiem, choć wartościowa w niektórych sytuacjach klinicznych, jest metodą starszą i mniej doskonałą.

Sunitinib, pazopanib, sorafenib, bewacizumab oraz temsirolimus i ewerolimus uzyskały rejestrację w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC w Stanach Zjednoczonych i Europie.

Algorytm leczenia chorych z tym rozpoznaniem jest rozbudowany. Część z wymienionych leków ma wskazania wąskie, pozostałe znacznie szersze. Co więcej, wskazania do stosowania poszczególnych preparatów mogą się w stopniu większym lub mniejszym pokrywać.

Istotną kwestią jest optymalny wybór terapii i uwzględnienie nie tylko parametrów miary efektywności rozważanego leku, lecz także profilu jego toksyczności i to w kontekście leczenia sekwencyjnego.

Kolejną kwestią są faktyczne możliwości zastosowania leków w Polsce w aspekcie specyficznej polityki refundacyjnej. Pomiędzy wskazaniami rejestracyjnymi a stanowiskiem Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (wyrażającym się w kształcie programów terapeutycznych) oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) istnieją znaczne różnice.

Teoria

W 55–70% przypadków rozwój raka jasnokomórkowego wiąże się z inaktywacją supresorowego genu von Hippel-Lindau (*VHL*) [1]. To z kolei powoduje nadekspresję czynników indukowanych hipoksją (*hypoxia-inducible factor* – HIF) typu 1a (HIF1a) i 2a (HIF2a) oraz czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) i płytkowopochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor* – PDGF). Wymienione czynniki mają zasadnicze znaczenie w rozwoju RCC oraz angiogenezie aktywowanej na drodze pobudzenia szlaków PI3K/AKT/mTOR oraz Raf/MEK/ERK [2]. U większo-

Tabela 1. Czynniki prognostyczne i grupy rokownicze wg modelu prognostycznego Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)

1) stan sprawności wg Karnofsky'ego < 80%		
2) stężenie hemoglobiny < 10 g/dl		
3) stężenie wapnia w surowicy (wartość skorygowana) > 10 mg/dl		
4) aktywność LDH w surowicy > 1,5 × GGN		
5) guz pierwotny w miejscu (nie przeprowadzono nefrektomii)		
Rokowanie	Definicja	Mediana czasu przeżycia (miesiące)
korzystne	brak czynników ryzyka	20
pośrednie	1–2 czynniki ryzyka	10
niekorzystne	≥ 2 czynniki ryzyka	4

ści chorych obserwuje się aktywację szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*), która powoduje zwiększoną proliferację i progresję nowotworu [3]. Dlatego leki ukierunkowane molekularnie, których działanie polega na hamowaniu szlaków przekazywania sygnału pobudzającego procesy ekspresji jądrowej genów zależnych od stymulacji błonowej ww. czynnikami wzrostu, odgrywają istotną rolę w leczeniu przyczynowym tego nowotworu. Sunitinib, pazopanib, sorafenib, bewacizumab oraz temsirolimus i ewerolimus uzyskały rejestrację w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC w Stanach Zjednoczonych i Europie.

W stadium zaawansowanym rokowanie zależy od występowania kilku czynników klinicznych i laboratoryjnych oraz dotyczy chorych z przerzutami wielonarządowymi [4] – w praktyce stosuje się klasyfikację wg Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), która uwzględnia 5 niekorzystnych czynników (upośledzony stan ogólnej sprawności, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, podwyższenie aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego, zwiększenie stężenia wapnia skorygowanego i krótki czas od rozpoznania nowotworu do wystąpienia nawrotu choroby) i w zależności od ich liczby wyróżnia 3 kategorie prognostyczne (rokowanie korzystne, pośrednie, niekorzystne) [5] (tab. 1). Wskazania terapeutyczne różnią się w zależności od tego, czy dotyczą chorego dotychczas nieleczonego farmakologicznie (1. linia leczenia) czy też został on już uprzednio poddany farmakoterapii (tab. 2.). W pierwszej linii leczenia o optymalnym

wyborze decyduje rokowanie w skali MSKCC, w drugiej – lek zastosowany jako leczenie pierwszej linii.

Pierwsza linia leczenia – kategoria korzystnego i pośredniego rokowania

W pierwszej kolejności należy zawsze ocenić możliwość operacyjnego usunięcia zmian nowotworowych, a do leczenia systemowego kierować chorych ze zmianami nieresekcyjnymi. Rozpoznanie rozlanego raka nerki nie powinno być jedynym i wystarczającym argumentem do zastosowania farmakoterapii – zwłaszcza u chorych bez niekorzystnych czynników rokowniczych, u których do uogólnienia procesu doszło po kilku latach od usunięcia guza pierwotnego oraz z udokumentowaną powolną dynamiką choroby. W tej grupie należy rozważyć możliwość obserwacji z wdrożeniem leczenia w momencie stwierdzenia wyraźnej progresji procesu. Obecnie toczy się prospektywne badanie kliniczne, którego celem jest ustalenie optymalnego momentu włączenia leczenia farmakologicznego w tej grupie chorych.

U osób z kategorii pośredniego rokowania zaawansowanie i dynamika nowotworu zwykle skutkują niewłócznym podjęciem leczenia.

W leczeniu systemowym możliwe jest stosowanie cytozyn i leków ukierunkowanych molekularnie: sunitinibu, pazopanibu, bewacizumabu z interferonem lub sorafenibu.

Skuteczność immunoterapii (IL-2 i/lub IFN- α) jest ograniczona [6]. Zastosowanie IL-2 w wysokich dawkach podawanych dożylnie oraz IFN- α w iniekcjach podskórnych prowadzi do uzyskania obiektywnych odpowiedzi u ok. 6–15% chorych [7–9]. Leki te wydłużają całkowity czas przeżycia osób leczonych w porównaniu z terapią medroksyprogesteronem [10]. Zastosowanie cytokin w pierwszej linii leczenia można rozważać u chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka nerki, po zabiegu nefrektomii z resekcją guza pierwotnego, z rozsiewem nowotworu ograniczonym do płuc i korzystnym rokowaniem wg skali MSKCC. U pozostałych chorych efekt immunoterapii jest mierny przy zaznaczonej toksyczności leczenia – zwłaszcza bolusów dożylnych IL-2 [11]. Na plan pierwszy wysuwają się tu objawy zespołu rzekomogrypowego, hipotonia, obniżenie nastroju ze spowolnieniem psychomotorycznym. Skrajnie, w przypadku stosowania IL-2, może dojść do ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej z potrzebą respiratoroterapii.

Stosowanie sunitinibu w porównaniu z interferonem u chorych z grup korzystnego lub pośredniego rokowania prowadzi

Tabela 2. Leczenie farmakologiczne chorych z zaawansowanym rakiem nerki

Wskazanie	Grupa	Rekomendacja	Opcja
1. linia	rokowanie korzystne	sunitinib pazopanib bewacizumab (+ IFN- α)	IFN- α IL-2 sorafenib
	rokowanie pośrednie	sunitinib pazopanib	bewacizumab (+ IFN- α) sorafenib
	rokowanie niekorzystne	temsirolimus	sunitinib
2. linia	po leczeniu cytokinami	sorafenib pazopanib	sunitinib
	po leczeniu TKI	ewerolimus	badanie kliniczne

do wydłużenia mediany czasu wolnego od progresji choroby (11 vs 5 miesięcy, HR 0,42) i istotnie wpływa na poprawę jakości życia chorych bez jednoznacznego wpływu na czas przeżycia [12]. Analiza czasu przeżycia wykazała wyraźną różnicę na korzyść leczenia sunitinibem (odpowiednio 26 i 22 miesiące), po wyłączeniu z oceny chorych otrzymujących sunitinib po wystąpieniu progresji w czasie stosowania interferonu [13, 14]. Głównymi objawami niepożądanymi leczenia są tu uczucie zmęczenia, nadciśnienie tętnicze, toksyczność względem śluzówek i skóry oraz wtórne zaburzenia hematologiczne.

Bewacizumab stosowany łącznie z interferonem, w porównaniu z samym interferonem, prowadzi do wydłużenia czasu wolnego od progresji (10 vs 5 miesięcy i 8 vs 5 miesięcy), niestety bez wydłużenia czasu przeżycia chorych [15, 16]. Obniżenie ryzyka zgonu w grupach chorych o korzystnym i pośrednim rokowaniu wg MSKCC było porównywalne i wyniosło odpowiednio 31% i 26%. Toksyczność leczenia jest tu istotnym problemem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: uczucie osłabienia ogólnego, osłabienie siły mięśniowej i neutropenia, powikłania krwotoczne i zakrzepowo-zatorowe. W ramach badania rejestracyjnego leku nie przeprowadzono oceny wpływu terapii na jakość życia chorych. Wykazano też, że zmniejszenie dawki IFN- α u chorych z niepożądanymi objawami prowadziło do poprawy tolerancji leczenia bez negatywnego wpływu na jego skuteczność.

Nie wykazano różnic skuteczności przeciwnowotworowej pomiędzy sorafenibem i interferonem w pierwszej linii leczenia [17], gdy za miarę przyjętą odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) oraz PFS. Odsetek stabilizacji połączonej z ORR był znacząco wyższy dla sorafenibu. Ocena wskaźników jakości życia przemawia na korzyść sorafenibu.

Pazopanib wydłuża czas wolny od progresji choroby nowotworowej (11,1 vs 2,8 miesiąca), zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji o 60% ($p < 0,001$) względem placebo, bez wpływu na czas przeżycia chorych (możliwe było przejście chorych z grupy kontrolnej do grupy otrzymującej pazopanib w przypadku progresji choroby, co uniemożliwiło ostateczne rozstrzygnięcie tej kwestii) [18]. Typowymi działaniami niepożądanymi pazopanibu były: biegunka, nudności, brak apetytu i nadciśnienie tętnicze. Uwagę zwracał również wzrost aktywności aminotransferaz przy jednoczesnym niskim odsetku toksyczności hematologicznej. Stosowanie leku w porównaniu z placebo pozwoliło zachować jakość życia chorych na porównywalnym poziomie.

Wobec powyższego lekami z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC z grupy pośredniego rokowania jest sunitinib lub pazopanib. Bewacizumab z interferonem u chorych z grupy pośredniego rokowania pozwala na uzyskanie wyników zbliżonych do obserwowanych u chorych leczonych inhibitorami kinaz. Ponieważ efekt bewacizumabu stosowanego łącznie z interferonem polega na działaniu antyangiogennym i immunomodulującym [19], zastosowanie wspomnianej metody wydaje się bardziej uzasadnione u chorych z grupy korzystnego rokowania. Dodatkowo ograniczeniem dla stosowania bewacizumabu w grupie pośredniej rokowniczo jest specyfika działań niepożądanych tego leku.

Z racji odmiennego profilu toksyczności sorafenibu i pazopanibu względem sunitinibu, leki te mogą być wartościową

alternatywą w ramach pierwszej linii leczenia chorych w podeszłym wieku lub umiarkowaną niewydolnością serca [18, 20, 21].

Pierwsza linia leczenia – kategoria niekorzystnego rokowania

Ponieważ mediana czasu przeżycia nieleczonych chorych z grupy niekorzystnej rokowniczo wynosi zaledwie ok. 4 miesięcy, wskazania do leczenia systemowego należy w każdym przypadku rozważać indywidualnie. Jedynym lekiem zalecanym w rutynowym postępowaniu jest temsirolimus. Pozwala on na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z interferonem i obu leków łącznie (odpowiednio – 11, 7 i 8 miesięcy) [22]. Dodatkowo u znacznie większego odsetka chorych otrzymujących temsirolimus stwierdzono stabilizację choroby. Typowymi działaniami niepożądanymi leczenia były: jadłowstręt, wysypkowe zmiany skórne, toksyczność względem śluzówek przewodu pokarmowego oraz zaburzenia metaboliczne (dyslipidemie i hiperglikemia). Rzadszym, aczkolwiek istotnym, problemem specyficznym dla zastosowania inhibitorów mTOR jest nieswoiste zapalenie płuc, którego patogenezą nie została dokładnie określona. Pod uwagę należy brać także immunosupresyjne działania inhibitorów kompleksu mTOR. Niemniej jakość życia (*quality of life* – QoL) chorych otrzymujących temsirolimus jest znacząco lepsza w porównaniu z QoL osób leczonych IFN- α [23].

Druga linia leczenia

W ramach drugiej linii leczenia stosować można inhibitory wielokinazowe (sorafenib, pazopanib) oraz mTOR (ewerolimus). U chorych uprzednio leczonych cytokinami sorafenib (w porównaniu z placebo) wykazał wyższą skuteczność pod względem wszystkich ocenianych parametrów (ORR, PFS) z wyjątkiem czasu przeżycia całkowitego [24, 25]. Jest lekiem dobrze tolerowanym, także w grupie chorych w wieku powyżej 70. roku życia [26]. Typowymi działaniami niepożądanymi preparatu są zmiany skórne o typie reakcji ręka–stopa (HFSR), biegunka i nadciśnienie tętnicze. Jakość życia w trakcie leczenia sorafenibem była porównywalna z QoL chorych otrzymujących placebo. Pazopanib stosowany po progresji po leczeniu cytokinami w porównaniu z placebo wydłuża czas wolny od progresji choroby nowotworowej (7,4 vs 4,2 miesiąca, HR 0,54, $p < 0,001$), bez wpływu na czas przeżycia [18].

Ewerolimus w porównaniu z placebo u chorych leczonych wcześniej inhibitorami wielokinazowymi, cytokinami lub bewacizumabem [27] prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji (4 vs 2 miesiące) bez wpływu na czas przeżycia całkowitego. Lek ten dwukrotnie zwiększa odsetek stabilizacji choroby. Typowe działania niepożądane leku to: skórne zmiany wysypkowe, uszkodzenie śluzówek przewodu pokarmowego, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia metaboliczne (dyslipidemie, hiperglikemia, cukrzyca). Tak jak w przypadku temsirolimusu należy uwzględnić zwiększoną podatność na zakażenia powodowaną immunosupresyjnym działaniem leku. Stosowanie leku nie wpływa negatywnie na jakość życia chorych w porównaniu z placebo, niemniej obiektywna korzyść kliniczna mierzona odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ORR 2%) jest ograniczona.

Inhibitory kinaz tyrozynowych stosowane sekwencyjnie

Obserwowany obecnie dłuższy czas całkowitego przeżycia chorych z rozpoznaniem rozlanego raka nerki w stosunku do danych historycznych prawdopodobnie nie jest zasługą wprowadzenia do praktyki klinicznej jednego konkretnego preparatu. W przypadku większości leków ukierunkowanych w czasie prospektywnych badań klinicznych z randomizacją nie udało się wykazać z mocą statystyczną znaczących klinicznie różnic mediany OS w porównaniu z komparatorem. Przy zachowaniu ostrożności należałoby jednak założyć, że choć każdy z nich z osobna nie pozwala na znaczące wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych, to wspomniane różnice pomiędzy OS historycznym i obecnie raportowanym przez rejestry to zasługa raczej sekwencyjnego ich stosowania, co uzasadnia próby wykorzystania tej strategii w praktyce klinicznej [28, 29].

Sekwencyjne stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie stało się poniekąd faktem, ponieważ algorytm leczenia farmakologicznego chorych z rozpoznaniem rozlanego raka nerki przewiduje stosowanie np. sorafenibu i pazopanibu po cytokinach, a ewerolimusu po nieselektywnych inhibitorach kinaz tyrozynowych – w przypadku stwierdzenia progresji choroby nowotworowej w trakcie uprzednio prowadzonego leczenia lub w przypadku jego nietolerancji. Osobną i kontrowersyjną kwestią jest sekwencyjne stosowanie TKI – sunitinibu i sorafenibu. Wartość takiego postępowania nie została do tej pory potwierdzona w prospektywnych badaniach klinicznych i leczenie takie nie może być uznane za standardowe. Ukazały się wprawdzie doniesienia sugerujące brak krzyżowej oporności obu leków (zwłaszcza sekwencja sorafenib–sunitinib), ale informacje pochodzą z opisu stosunkowo niewielkich liczebnie grup chorych otrzymujących kolejno oba inhibitory [29] lub retrospektywnych kalkulacji czasu przeżycia wolnego od progresji potencjalnie związanego z sekwencyjnym leczeniem (zsumowanie median uzyskanych w różnych badaniach z użyciem sunitinibu i sorafenibu) [28]. Wspomniane obserwacje nie stanowią podstawy do podejmowania decyzji klinicznych, ale są silną przesłanką do prowadzenia na tym polu prospektywnych badań klinicznych.

Rzeczywistość

Od kilku lat refundacja leków ukierunkowanych molekularnie zarejestrowanych do stosowania u chorych z zaawansowanym rakiem nerki jest możliwa w ramach procedury finansowania chemioterapii niestandardowej – po zaakceptowaniu indywidualnego wniosku przez konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej oraz urzędnika regionalnego oddziału NFZ. Abstrahując od kwestionowania przez system ubezpieczeń zdrowotnych kompetencji specjalistów w dziedzinie onkologii klinicznej w Polsce oraz biorąc pod uwagę wysokie koszty farmakoterapii opierającej się na lekach anti-VEGF, można uznać tę procedurę za uzasadnioną z punktu widzenia finansów systemu.

Niemniej od ok. 2 lat w ramach procedury chemioterapii niestandardowej funkcjonuje program terapeutyczny leczenia zaawansowanego raka nerki, który przewiduje refundację tylko jednego spośród kilku zarejestrowanych w tym wskaza-

niu leków ukierunkowanych molekularnie – sunitinibu. Pozostałe leki były dostępne (refundowane) na drodze pozytywnego zaopiniowania indywidualnego wniosku na chemioterapię niestandardową. Teoretycznie bowiem decyzje dotyczące refundacji często zależały od względów pozamerytorycznych.

Jak opisano wyżej, sunitinib jest wartościową opcją terapeutyczną oferującą stosunkowo wysoki odsetek objektywnych odpowiedzi u leczonych chorych oraz znamienne klinicznie i statystycznie wptyw na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej. W ramach badania rejestracyjnego stwierdzono też trend do wydłużenia czasu całkowitego przeżycia. Niemniej oprócz skuteczności leku w aspekcie jego miar, takich jak ORR, PFS i OS, w wyborze leczenia należy uwzględnić także bezpieczeństwo terapii i specyficzny profil toksyczności poszczególnych leków oraz jakość życia w trakcie ich stosowania – krótko omówionych wyżej.

Dotychczas obowiązujący program terapeutyczny w efekcie końcowym doprowadził do promocji sunitinibu i marginalizacji pozostałych leków mających rejestrację w RCC. Niestety nie dysponujemy konkretnymi danymi, które pozwalałyby na ocenę wpływu wprowadzenia w przeszłości jednolekowego programu terapeutycznego, tzn. nie znamy liczby chorych, którzy zostali pozbawieni możliwości leczenia przyczynowego z przyczyn pozamerytorycznych.

Starania, których jednym z celów jest oszacowanie skali tego problemu, podjęło Stowarzyszenie Polska Grupa Rak Nerki (PGRN), która jest administratorem elektronicznego rejestru Rak Nerki. Z danych dotychczas zgromadzonych przez Stowarzyszenie (384 chorych, dane niepublikowane) wynika, że znaczna część osób z zaawansowanym rakiem nerki nie jest w Polsce leczona i nie jest to spowodowane typowymi kryteriami dyskwalifikacji, takimi jak zły stan ogólny, obciążenia internistyczne, złe rokowanie w skali MSKCC, histologia guza inna niż jasnokomórkowa itp.

Ponadto dokładniejsza analiza zgromadzonych danych pozwala stwierdzić, że ograniczony dostęp do leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na zaawansowanego raka nerki spowodował poważny problem niewłaściwego leczenia farmakologicznego pacjentów z tym rozpoznaniem. Przykładem jest tu IFN- α wykorzystywany w sytuacjach nieuzasadnionych klinicznie – immunoterapia dedykowana jest stosunkowo wąskiej grupie chorych, spełniających określone kryteria kwalifikacji. Ponadto program jednolekowy doprowadził do wycofania z praktyki klinicznej bewacizumabu (stosowanego w skojarzeniu z IFN- α jako opcja wzbogaconej immunoterapii) i spowodował znaczne ograniczenie stosowania sorafenibu oraz temsirolimusu – leków o specyficznych wskazaniach i skuteczności wykazanej w ramach kontrolowanych prospektywnych badań klinicznych.

Jednocześnie należy podkreślić, że program terapeutyczny, w szczególności weryfikacja poprawnego włączenia do terapii, wymógł dużą dyscyplinę kwalifikacji do leczenia sunitinibem i niekwalifikowania do niego.

Wziąwszy pod uwagę powyższe, pewną nadzieję na poprawę sytuacji daje projekt nowego programu terapeutycznego „Leczenie Raka Nerki” [30]. W przeciwieństwie do

obecnie obowiązującego zawiera on plan refundacji większej liczby leków, znosząc obowiązek aplikowania o środki finansowe na pokrycie kosztów leczenia – jak to miało miejsce w przypadku indywidualnych wniosków o chemioterapię niestandardową, która, trudno oprzeć się wrażeniu, miała również zniechęcać klinicystów do ich generowania.

Niemniej i w nowym projekcie znajduje się kilka ograniczeń wartych omówienia.

Otóż w sekcji „Świadczeniobiorcy” wbrew wcześniejszym zapowiedziom w projekcie programu zabrakło kryteriów kwalifikacji do leczenia IFN- α i kryteriów dyskwalifikacji.

A przecież istnieje grupa chorych, u których można odnieść wymierną korzyść kliniczną z leczenia cytokinami, z możliwością uzyskania całkowitych remisji (czasem tożsamy z wyleczeniem). Ujęcie tej grupy chorych w programie (lista „Świadczeniobiorców”) uporządkowałoby schemat leczenia chorych z tym rozpoznaniem, umożliwiając zapewnienie ciągłości przyczynowego leczenia farmakologicznego sekwencyjnie.

Ponadto w sekcji „Świadczeniobiorcy” w projekcie programu terapeutycznego brakuje kryteriów kwalifikacji do leczenia pazopanibem i kryteriów dyskwalifikacji. Skuteczność oraz bezpieczeństwo tego leku wykazano w ramach prospektywnego kontrolowanego placebo badania klinicznego z randomizacją (VEG 105192). Agencja Oceny Technologii Medycznych, oceniając substancje czynne do stosowania w leczeniu osób z zaawansowanym rakiem nerki, nie kwestionowała danych merytorycznych. Zgłaszała natomiast zastrzeżenia dotyczące rachunku farmakoeconomicznego, a w przypadku tego leku przyjęła niezrozumiałe (i szkodliwe) założenie „konieczności” wykazania przewagi pazopanibu nad zarejestrowanym wcześniej i refundowanym sunitinibem. Tymczasem biorąc pod uwagę wyniki pośrednich porównań skuteczności nieselektywnych inhibitorów kinazy tyrozynowych (TKI) [31,32] oraz odmienny profil toksyczności/bezpieczeństwa pazopanibu i sunitinibu, pozostawienie tego pierwszego poza możliwością refundacji w ramach programu terapeutycznego doprowadzi do suboptymalnego leczenia części chorych na raka nerki. Jako że decyzja dotyczy stosunkowo licznej grupy osób chorych na raka nerki, zwłoka do momentu opublikowania wyników badania COMPARZ [33] jest nieuzasadniona.

Kolejnym niebezpiecznym zapisem projektu programu terapeutycznego w sekcji „Świadczeniobiorcy” pkt 3.1 „Kryteria kwalifikacji” jest dopuszczenie stosowania ewerolimusy tylko po niepowodzeniu terapii sunitinibem lub sorafenibem. Wprawdzie do badania rejestracyjnego ewerolimusy (RECORD 1) nie włączono chorych leczonych uprzednio pazopanibem, ale stało się tak dlatego, że lek ten nie był w okresie rekrutacji do badania stosowany w praktyce klinicznej. Niemniej sam mechanizm działania leku jako nieselektywnego TKI oraz – w mniejszym stopniu – wspomniane analizy pośrednie porównujące skuteczność TKI wydają się wystarczającą przesłanką do przeniesienia wniosków płynących z badania RECORD 1 na pazopanib. W przeciwnym razie liczna obecnie w Polsce grupa chorych leczonych w pierwszej linii pazopanibem może stracić możliwość leczenia sekwencyjnego inhibitorem mTOR. W sposób naturalny skłoni to lekarzy do sięgania po sunitinib. Kwestię skutków wy-

nikających z odmiennego profilu toksyczności omówiono wcześniej.

W tym miejscu warto też nadmienić, że projekt programu terapeutycznego, a w zasadzie zapis dotyczący dawkowania ewerolimusy, sugeruje konfekcjonowanie leku tylko w formie tabletek po 5 mg. Tymczasem lek dostępny jest w formie tabletek po 5 mg i 10 mg, przy czym cena postaci 10 mg jest dużo korzystniejsza w przypadku standardowego (najczęstszego) dawkowania ewerolimusy.

Podsumowanie

Leki ukierunkowane molekularnie – głównie anty-VEGF, są obecnie powszechnie stosowane na świecie w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. Dzięki wyższej, a co najmniej porównywalnej, skuteczności w stosunku do cytokin oraz lepszej tolerancji i pozytywnego wpływu na jakość życia w trakcie prowadzonego leczenia leki te zmarginalizowały immunoterapię. W imponującym tempie rośnie doświadczenie kliniczne z już zarejestrowanymi lekami w aspekcie ich stosowania w monoterapii oraz leczeniu skojarzonym – dane z badań rozszerzonego dostępu do leków oraz codzienna praktyka kliniczna. Leki nowej generacji mają mechanizm cytotatyczny, a spodziewaną odpowiedzią na ich zastosowanie jest zwykle stabilizacja procesu nowotworowego z rzadszymi odpowiedziami częściowymi i sporadycznymi remisjami całkowitymi. Próba poprawy efektywności jest ich stosowanie sekwencyjne, tj. wprowadzanie kolejnego preparatu w przypadku stwierdzenia progresji procesu w trakcie uprzedniej linii leczenia konkretnego chorego. Dostępność do zarejestrowanych leków jest o tyle istotna, że obecnie brakuje czynników predykcyjnych (biomarkerów) dla odpowiedzi na ten czy inny lek, a w ich doborze kierujemy się parametrami klinicznymi, wśród których bardzo istotne są stan ogólny, obciążenia internistyczne chorego oraz profil toksyczności leku, po który zamierzamy sięgnąć. Dostępność do leków stanie się być może jeszcze ważniejsza po określeniu, na podstawie wyników toczących się badań prospektywnych, optymalnej sekwencji, w jakiej leki ukierunkowane molekularnie powinny być stosowane.

Wobec znacznych kosztów leczenia niezwykle ważne jest z jednej strony prowadzenie badań nad precyzyjną identyfikacją charakterystyki chorych, którzy odnoszą korzyści z leczenia, z drugiej – prowadzenie intensywnych negocjacji cenowych z producentami oraz stworzenia sprawnych mechanizmów kontroli nad optymalnym wydatkowaniem środków publicznych. Jak pokazują wstępne obserwacje, dobrym sposobem sprawowania takiej kontroli jest refundacja kosztów leczenia w ramach programu terapeutycznego. Strategia tej kontroli powinna mieć przede wszystkim cele merytoryczne, a nie działać na zasadzie ograniczenia dostępu do leków.

W Polsce od miesięcy przeważa podejście restrykcyjne ze wszystkimi tego konsekwencjami. Dotykają one niestety chorych. Pewną nadzieję na zmianę sytuacji daje projekt wielolekowego programu terapeutycznego, który po modyfikacji umożliwi stosowanie nowoczesnych leków dwóch lub trzech liniach terapii przyczynowej.

Piśmiennictwo

1. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal-cell carcinoma: Workgroup no. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 987-9.
2. Costa LJ, Drabkin HA. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *Oncologist* 2007; 12: 1404-15.
3. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma – molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 2007; 356: 185-7.
4. Bukowski RM, Negrier S, Elson P. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma: development of an international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6310-4.
5. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454-63.
6. Escudier B, Chevreau C, Lasset C, et al. Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? *J Clin Oncol* 1999; 17: 2039-43.
7. Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinberg SM. Durability of complete response in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg* 1998; 228: 307-19.
8. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; 6 (supl.): 55-7.
9. Krown SE. Interferon treatment of renal cell carcinoma. Current status and future prospects. *Cancer* 1987; 59: 647-51.
10. MRC Collaborators. Interferon-alpha and survivals in metastatic renal cell carcinoma; early results of randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 14-17.
11. Coppin C, Proszolt R, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; 1: CD001425.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-90.
14. Heng DY, Chi KN, Murray N, Jin T, Garcia JA, Bukowski RM, Rini BI, Kollmannsberger C. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2009; 115: 776-83.
15. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-11.
16. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5422-8.
17. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280-9.
18. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-8.
19. Wysocki PJ. Interferon + bevacizumab – nowa generacja immunoterapii w leczeniu raka nerki? *Współczesna Onkol* 2009; 13: 74-80.
20. de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, Marreaud S, Aapro M. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45: 765-73.
21. Wong MK, Jarkowski A. Response to sorafenib after sunitinib-induced acute heart failure in a patient with metastatic renal cell carcinoma: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 473-8.
22. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
23. Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. *Br J Cancer* 2010; 102: 1456-60.
24. Escudier B, Eisen T, Stadler WM. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
25. Escudier B, Eisen T, Stadler WM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3312-8.
26. Bellmunt J, Negrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 64-72.
27. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56.
28. Escudier B, Goupil MG, Massard C, Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115 (supl. 10): 2321-6.
29. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182: 29-34.
30. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=018242>
31. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009; 9: 34.
32. McCann L, Amit T, Pandite R, et al. An indirect comparison analysis of pazopanib versus other agents in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *ASCO GU 2010*, Abstract 413.
33. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720941?term=COMP-ARZ&rank=1>.

Adres do korespondencji

dr med. **Jakub Żotnierek**

Klinika Nowotworów Układu Moczowego

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

w Warszawie

ul. W. K. Roentgena 5

02-781 Warszawa

e-mail: qbazolnier@wp.pl