Współczesna Onkologia (2008) vol. 12; 7 (301–307)

Rola leczenia uzupełniającego w przebiegu raka nerki

Adjuvant treatment in renal cancer

Rafał Stec, Gabriel Wcisło, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

W Polsce rak nerki stanowi ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych. W 2004 r. stwierdzono 2150 przypadków tego raka u mężczyzn oraz 1501 przypadków u kobiet. U ponad 30% chorych leczonych radykalnie chirurgicznie (radykalna nefrektomia) pojawią się przerzuty. W I stopniu zaawansowania 5-letnie przeżycia mieszczą się w granicach między 70 a 90%, w II stopniu między 55 a 70%, w III stopniu między 20 a 30%, a w IV stopniu nie przekraczają 10%. Do najczęstszych lokalizacji przerzutów należą: węzły chłonne zaotrzewnowe, płuca, kości, mózg oraz wątroba. Istnieje duża potrzeba poszukiwania leczenia uzupełniającego w grupie chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. W przeszłości głównymi kierunkami zainteresowań badaczy związanymi z leczeniem uzupełniającym w przebiegu raka nerki były: radioterapia, terapia hormonalna oraz immunoterapia. Wprowadzenie nowych leków do terapii zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki otworzyło nowe możliwości i nowe kierunki rozwoju leczenia uzupełniającego. Podstawową grupą tych leków są inhibitory kinaz tyrozynowych – sorafenib i sunitinib. Innym kierunkiem w poszukiwaniu metod poprawiających wyniki radykalnego leczenia chirurgicznego w tej grupie chorych jest immunoterapia (przeciwciało monoklonalne przeciwko G250). Podstawą kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego jest określenie czynników prognostycznych. Do potencjalnych markerów prognostycznych należą: Ki-67, p53, gelsolina, wimentyna, CA IX, CA XII, PTEN oraz Ep-CAM.
Obecnie nie ma jednoznacznie przekonujących dowodów naukowych świadczących o korzyściach odniesionych przez chorych na raka nerki z zastosowania leczenia uzupełniającego. Każdy rodzaj terapii adjuwantowej powinien być wdrażany wyłącznie w ramach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Obecnym standardem postępowania po radykalnym leczeniu chirurgicznym jest wyłącznie obserwacja.

Słowa kluczowe: rak nerki, leczenie uzupełniające, inhibitory kinaz tyrozynowych, immunoterapia, czynniki prognostyczne.

Wstęp

W Polsce rak nerki występuje ze średnią częstością, stanowiąc ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych. W 2004 r. stwierdzono 2150 przypadków raka nerki u mężczyzn oraz 1501 u kobiet. Najwięcej zachorowań obserwuje się w 6. dekadzie życia. W strukturze zachorowań u mężczyzn znajduje się on na 8., a u kobiet na 12. miejscu pod względem częstości występowania [1].

Na świecie notuje się rocznie ok. 170 tys. nowych zachorowań na raka nerki i jest on przyczyną 82 tys. zgonów [2].

Ryzyko zachorowania na tego raka zwiększa ekspozycja na czynniki chemiczne, m.in. nitrozaminy, oraz palenie papierosów. Część przypadków wiąże się z zaburzeniem genetycznym – chorobą von Hippel-Lindaua [3].

W I stopniu zaawansowania 5-letnie przeżycia mieszczą się w granicach 70–90%, w II stopniu 55–70%, w III stopniu 20–30%, a w IV stopniu nie przekraczają 10%.

Przerzuty pojawiają się u ponad 30% chorych leczonych radykalnie chirurgicznie (radykalna nefrektomia) [4] i lokalizują zwykle w węzłach chłonnych zaotrzewnowych, płucach, kościach, mózgu oraz wątrobie.

Najczęstszym typem histologicznym jest rak jasnokomórkowy nerki, który stanowi 70–75% przypadków, pozostałe to rak brodawkowaty nerki (5–10%), chromofobowy (5% wszystkich nowotworów nerki) oraz inne, takie jak rak wrzecionowatokomórkowy (1–5%), ziarnistokomórkowy, onkocytoma (5%), nerczaki płodowe (60–65 nowych zachorowań), chłoniaki (pojedyncze przypadki) oraz rak niesklasyfikowany (2–5%).

W celu poprawy wyników leczenia raka nerki podejmuje się próby określenia potencjalnych czynników prognostycznych i/lub predykcyjnych w grupie pacjentów w IV stopniu zaawansowania. Skala Motzera to uniwersalna skala próbująca określić te czynniki, opracowana na podstawie retrospektywnej analizy 670 chorych z 24 badań klinicznych.

Używa się jej w celu określania potencjalnej szansy odpowiedzi na leczenie. Prognozuje ona czas przeżycia chorych z przerzutowym rakiem nerki. Uwzględnia 5 czynników ryzyka, tj. stan ogólny wg Karnofskiego <80%, brak nefrektomii, skorygowane stężenie wapnia >10 mg/dl, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy dla danej płci oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) przekraczające 1,5-krotnie górną granicę normy [5] (tab. 1.).

Drugim kierunkiem badań są próby zastosowania uzupełniającego leczenia w grupie chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi po leczeniu radykalnym. Ich obecność wiąże się z większym ryzykiem pojawienia się przerzutów, gorszym rokowaniem i krótszym czasem przeżycia.

Potencjalne czynniki rokownicze można podzielić na 4 grupy: anatomiczne, histologiczne, kliniczne oraz molekularne. Do najważniejszych należą: obecność przerzutów w węzłach chłonnych, bezpośrednie naciekanie nadnercza lub tkanki tłuszczowej okołonerkowej, makroskopowe wrastanie do żyły/żył nerkowych lub żyły głównej dolnej poniżej lub powyżej przepony, prze-

Renal cell carcinoma (RCC) is a rather rare malignancy (about 3% of all tumours). According to the most recent National Cancer Register in Poland, 2150 men and 1501 women were diagnosed with renal cancer in 2004. More than 30% of patients who undergo radical nephrectomy may develop distant metastases. Permanent cure can be obtained in 70-90% of patients in TNM stage I, in 55-70% of patients in stage II, in 20-30% of patients in stage III, and in less than 10% in stage IV. The main locations of distant metastases are: retroperitoneal lymph nodes, lung, bone, brain and liver. There is a great need for novel therapy that could be used in an adjuvant setting, especially in patients harbouring risk factors.
In the past, several methods of treatment of patients with advanced RCC have been used: radiotherapy, endocrine drugs and immunotherapy. New candidates for adjuvant treatment seem to be such drugs as tyrosine kinase inhibitors, which have been tested in renal clear cell carcinoma. Two of them, sorafenib and sunitinib, are currently approved for clinical use. Another drug worth investigating with potential anticancer activity against RCC seems to be monoclonal antibody G250. Prognostic and predictive factors appear to be crucial at the time of starting such treatment. Among them some well-known factors have already been studied: Ki-67, p53, gelsolin, vimentin, CA IX, CA XII, PTEN, EpCAM.
Optimal adjuvant therapy for resected renal carcinoma remains to be defined and the evaluation of adjuvant therapies requires controlled, randomized trials. Until we receive conclusive data from different clinical trials, observation alone remains the standard of care.

Key words: renal carcinoma, adjuvant therapy, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy, prognostic factors.

Tabela 1. Skala Motzera
Table 1. *Motzer scale*

Kategoria ryzyka	Liczba czynników ryzyka	Procent pacjentów przeżywających 5 lat
małe	0	69 (52–86)
pośrednie	1–2	14 (1–27)
duże	3–5	0

kraczanie powięzi Geroty, martwica guza makroskopowa i mikroskopowa, typ mięsakowaty i inne (tab. 2.) [6].

Obecnie nie ma jednoznacznie określonych niekorzystnych czynników rokowniczych mogących decydować o zastosowaniu leczenia uzupełniającego. Wiele z nich nie ma nawet swojego ustalonego miejsca w ocenie prognostycznej, a praktycznie wszystkie znajdują się w sferze bardziej lub mniej zaawansowanych badań klinicznych.

Z powodu agresywnego przebiegu rak nerki stanowi nadal ogromne wyzwanie. Zastosowanie leczenia adjuwantowego w przebiegu tego raka, podobnie jak i innych nowotworów (rak piersi, jelita grubego, płuc), ma na celu zniszczenie ewentualnych mikroprzerzutów, czego wynikiem może być wydłużenie czasu do progresji choroby, czasu całkowitego przeżycia oraz poprawa wyleczalności.

Omówienie

Przeszłość

W przeszłości głównymi kierunkami zainteresowań badaczy związanymi z leczeniem uzupełniającym w przebiegu raka nerki były: radioterapia, terapia hormonalna oraz immunoterapia.

Radioterapia adjuwantowa (leczenie miejscowe)

W 1987 r. Kjaer i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym w grupie badanej zastosowano radioterapię w leczeniu uzupełniającym II i III stopnia zaawansowania raka nerki, a grupę kontrolną poddano wyłącznie obserwacji. Nie wykazano różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia czy czasu przeżycia całkowitego. W grupie pierwszej 26-miesięczne przeżycie wyniosło 50%, a w drugiej 62%, bez uzyskania znamienności statystycznej.

Obecnie radioterapia w przebiegu raka nerki powinna być stosowana wyłącznie jako leczenie paliatywne, np. w przypadku leczenia przerzutów raka nerki do kości lub ośrodkowego układu nerwowego [7].

Leczenie hormonalne raka nerki w trybie uzupełniającym (leczenie systemowe)

Innym kierunkiem w leczeniu uzupełniającym po radykalnej nefrektomii była hormonoterapia. Zastosowanie adjuwantowej hormonoterapii wiązało się z obecnością receptorów glikokortykoidowych na komórkach raka nerki. W przeprowadzonym przez Pizzocaro i wsp. prospektywnym badaniu klinicznym z randomizacją w grupie 136 chorych po radykalnej nefrektomii nie uzyskano różnic w zakresie czasu wolnego od nawrotu choroby w grupie chorych otrzymujących medroksyprogesteron w porównaniu z grupą chorych poddanych jedynie obserwacji [8].

Immunoterapia uzupełniająca w przebiegu raka nerki (leczenie systemowe)

Dotychczas najwięcej badań klinicznych w zakresie leczenia adjuwantowego przeprowadzono z zastosowaniem immunoterapii (cytokiny, szczepionki, *Bacillus Calmette-Guérin*).

Tabela 2. Potencjalne czynniki prognostyczne
Table 2. *Potential prognostic factors*

Anatomiczne	Histologiczne	Kliniczne	Molekularne
wielkość guza	podtyp histologiczny	obecność objawów ogólnych	związane z hipoksją: CA IX, CA XII, VEGF, insulinopodobny czynnik wzrostu, CXCR4, czynnik 1-α
zajęcie nadnerczy	obecność elementów mięsakowatych w histologii	stan ogólny	związane z proliferacją: Ki-67, PCNA, Ag-NORs
zajęcie naczyń krwionośnych	stopień zróżnicowania	kacheksja, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie	czynniki związane z regulacją cyklu komórkowego: p53, PTEN, Bcl-2, cyklina A, p 27
zajęcie węzłów chłonnych	martwica makroskopowa guza	niedokrwistość, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej, nadpłytkowość	czynniki związane z adhezją komórek: EpCAM, EMA, E-kadheryna, α-katenina, kadheryna 6
zajęcie tkanki tłuszczowej okołonerkowej	obecność martwicy w histologii	zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	–
przerzuty odległe	mikroinwazja naczyń	CXCR3 (chemokinina)	–
–	–	stężenie erytropoetyny w surowicy	–

Immunoterapia BCG

W 1996 r. Galligioni i wsp. opublikowali wyniki prospektywnego badania z randomizacją w adjuwantowym leczeniu raka nerki z zastosowaniem autologicznych, napromienionych komórek nowotworowych oraz *Bacillus Calmette-Guérin* w grupie chorych oraz obserwacji w grupie kontrolnej. Nie wykazano znamienności statystycznej w zakresie czasu wolnego od nawrotu choroby oraz czasu przeżycia całkowitego między poszczególnymi grupami w 5-letniej obserwacji [9].

Interferon

Pizzocaro i wsp. przeprowadzili wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją w II i III stopniu zaawansowania raka nerki z interferonem α 2b w grupie 247 pacjentów. Nie udowodniono w nim poprawy przeżyć 5-letnich w grupie z interferonem w porównaniu z przeżyciem grupy osób poddanych jedynie obserwacji [10].

Interleukina 2

Również w badaniu z zastosowaniem dużych dawek interleukiny 2 uzyskano negatywne wyniki u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem nerki po nefrektomii. Nie stwierdzono wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby w grupie badanej w porównaniu z grupą poddaną jedynie obserwacji [11].

Chemioimmunoterapia (5-fluorouracyl + interferon α 2b + interleukina 2)

Wyniki prospektywnego badania klinicznego z randomizacją przeprowadzone przez German Cooperative Renal Carcinoma Chemioimmunotherapy Group w grupie 203 chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi po radykalnej nefrektomii nie wykazały korzyści połączenia chemioterapii (5-fluorouracyl) z immunoterapią (interleukina 2 oraz interferon α 2b). Nie uzyskano statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami w zakresie czasu wolnego od nawrotu choroby, natomiast czas przeżycia całkowitego był krótszy w grupie leczonej chemioimmunoterapią (66 *vs* 58% po 8 latach obserwacji; p=0,0278, test *log-rank*) [12].

Immunoterapia z zastosowaniem szczepionki

W badaniu przeprowadzonym przez Jochama i wsp. z zastosowaniem autologicznej szczepionki uzyskanej z komórek guza u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (pT2-3b N +/– M0) po radykalnej nefrektomii w 5-letniej obserwacji stwierdzono poprawę czasu do progresji choroby w grupie chorych otrzymujących szczepionkę w porównaniu z grupą kontrolną (77,4 *vs* 67,8%; p=0,0204, test *log-rank*) [13]. Krytyczne opinie do opublikowanych wyników tego badania (ang. *intention-to-treat analysis*) dotyczyły dysproporcji w *utraconych* chorych po randomizacji pomiędzy grupami (99 w grupie ze szczepionką i 75 w grupie *placebo*) oraz braku wyników przeżyć całkowitych. Ostateczna analiza wyników tego badania wykazała korzyści dla grupy chorych stosujących szczepionkę w zakresie czasu do progresji choroby (p=0,048), bez wpływu na czas przeżycia całkowitego.

Kolejne badanie w leczeniu adjuwantowym raka nerki z zastosowaniem autologicznej szczepionki (HSPCC-96, vitespen) przeprowadzili Wood i wsp. [14]. W analizie cząstkowej ze średnim czasem obserwacji wynoszącym 1,9 roku nie odnotowano znamienności statystycznej w poprawie czasu wolnego od nawrotu choroby (HR – 0,923, p=0,506). Dalsza 15-miesięczna obserwacja nie wykazała także różnicy w liczbie zgonów pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę i grupą poddaną obserwacji (p=0,896).

Tabela 3. Badania kliniczne u chorych na raka nerki po radykalnej nefrektomii (przeszłość)
Table 3. *Clinical trials in adjuvant treatment* (*past*)

Autor, rok	Rodzaj leczenia	Liczebność populacji	Wyniki	Znaczenie kliniczne
Kjaer [7], 1987	radioterapia *vs* obserwacja	72	26-miesięczny czas przeżycia całkowitego 50 *vs* 62%	NS
Pizzocaro [8], 1987	medroksyprogesteron *vs* obserwacja	135	częstość niepowodzeń leczenia 32,7 *vs* 33,9%	NS
Galligioni [9], 1996	autologiczne komórki nowotworowe oraz *Bacillus Calmette-Guérin* *vs* obserwacja	120	5-letni okres bez nawrotu choroby 63 *vs* 72%	NS
Pizzocaro [10], 2001	rekombinowany interferon α2b *vs* obserwacja	247	prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat 66 *vs* 67%	NS
Clark [11], 2003	duże dawki interleukiny 2 *vs* obserwacja	69	mediana czasu wolnego od nawrotu choroby 19,5 *vs* 36 mies.	NS
Atzpodien [12], 2005	interleukina 2 + interferon α2b + 5-fluorouracyl *vs* obserwacja	203	8-letni okres wolny od nawrotu choroby 39 *vs* 49%	NS
Jocham [13], 2004	autologiczna szczepionka uzyskana z komórek guza *vs* obserwacja	558	5-letni okres wolny od nawrotu choroby 77,4 *vs* 67,8%	test *log-rank* p=0,204
Wood [14], 2007	autologiczna szczepionka (HSPCC-96; vitespen) *vs* obserwacja	818	analiza cząstkowa (po 1,9 roku): nawrót choroby 37,7 *vs* 39,8%; dalsza 15-miesięczna obserwacja: 70 *vs* 72 zgony	NS

NS – ang. not significant – bez znaczenia (*brak znamienności statystycznej*)

Zestawienie najważniejszych badań przedstawiono w tab. 3.

Stan obecny i przyszłość

Uzupełniające leczenie celowane raka nerki

Przez wiele lat stosowania różnych prób leczenia raka nerki w IV stopniu zaawansowania nie osiągnięto zamierzonych celów. Przełomowy okazał się rok 2007, kiedy to do terapii zaawansowanego raka nerki wprowadzono terapię celowaną.

Zastosowanie nowych leków w leczeniu zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki otworzyło nowe możliwości i nowe kierunki rozwoju leczenia uzupełniającego. Podstawową grupą tych leków są inhibitory kinaz tyrozynowych – sorafenib i sunitinib.

Sorafenib jest niespecyficznym inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych: VEGFR-2 i VEGFR-3 (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*), PDGFR-β (ang. *platelet-derived growth factor receptor*), c-KIT oraz inhibitorem kinaz serynowo/treoninowych (C-Raf oraz B-Raf). Skuteczność sorafenibu potwierdzono w leczeniu zaawansowanego raka nerki – badanie TARGET (*Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial*). W grupie chorych otrzymujących sorafenib zaobserwowano wydłużenie czasu od progresji choroby w porównaniu z grupą otrzymującą *placebo*. Najczęstsze działania niepożądane to: osłabienie, zespół ręka-stopa, rumień skórny oraz nadciśnienie tętnicze [15].

Sunitinib jest drugim z tej grupy lekiem, który ma swoją ugruntowaną pozycję w leczeniu przerzutowego raka jasnokomórkowego nerki. Celem działania tego preparatu są receptory, takie jak VEGFR, PDGFR oraz c-KIT. W badaniu z randomizacją III fazy u chorych z przerzutowym rakiem nerki obserwowano większą częstość odpowiedzi oraz dłuższy czas do progresji choroby w grupie chorych otrzymujących sunitinib w porównaniu z grupą przyjmującą interferon α. Do najczęściej stwierdzanych działań niepożądanych podczas leczenia sunitinibem należą: biegunka, zespół ręka-stopa, nadciśnienie tętnicze oraz zmęczenie [16].

Obecnie trwa kilka nowych badań klinicznych z udziałem inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu uzupełniającym raka nerki, których nie znamy wyników ostatecznie – ASSURE, STAR, SORCE oraz S-TRAC (tab. 4.).

Adjuvant Sorafenib, Sunitinib for Unfavorable Renal Cell Carcinoma – ECOG 2805 (ASSURE) jest randomizowanym, z podwójną ślepą próbą, badaniem III fazy w leczeniu uzupełniającym raka nerki – *sorafenib vs sunitinib vs placebo*. Randomizację zaplanowano do trzech grup w stosunku 1: 1:1:

- grupa A – sunitinib 50 mg/dobę *p.o.* przez 28 dni z następową 2-tygodniową przerwą × 9 cykli,
- grupa B – sorafenib 2 × 400 mg/dobę przez 6 tyg. × 9 cykli,
- grupa C – *placebo*.

Tabela 4. Badania kliniczne u chorych na raka nerki po radykalnej nefrektomii (stan obecny)
Table 4. *Clinical trials in adjuvant treatment* (*ongoing*)

Nazwa badania	Lek	Kryteria włączenia
ASSURE (*Adjuvant Sorafenib, Sunitinib for Unfavorable Renal Cell Carcinoma* – ECOG 2805)	sunitinib sorafenib	• potwierdzony histologicznie rak nerki jasnokomórkowy lub inny typ histologiczny • guz T2-4 lub T1b + G3 • Nx, N0, N1 lub N2, jeśli wszystkie zajęte węzły zostały usunięte • cecha M0 • brak wznowy miejscowej
STAR (*Sunitinib Trial in Adjuvant Renal Cancer*)	sunitinib	duże ryzyko nawrotu raka nerki wg kryteriów UISS (*University of California, Los Angeles Integrated Staging System Criteria*)
SORCE (*Sorafenib for Patients with Resected Primary Renal Cell Carcinoma*)	sorafenib	• potwierdzony histologicznie rak nerki jasnokomórkowy lub inny typ histologiczny • pośrednie lub duże ryzyko nawrotu raka nerki (3–8 pkt w skali prognostycznej Leibovicha) • cecha M0 • brak wznowy miejscowej
S-TRAC (*Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer*)	sunitinib	• rak jasnokomórkowy nerki • możliwość resekcji R1 • T3 N0 lub NX, M0, ≥2 stopień złośliwości wg klasyfikacji Furmana, stan ogólny wg skali ECOG ≥1 • T4 N0 lub NX, M0, każdy stopień złośliwości wg klasyfikacji Furmana, każdy stopień wg skali ECOG stanu ogólnego • każde T4 N1-2, M0, każdy stopień złośliwości wg klasyfikacji Furmana, każdy stopień wg skali ECOG stanu ogólnego
ARISER (*Adjuvant Renacarex Immunotherapy Phase III Trial to Study Efficacy in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma*)	cG250 – przeciwciało monoklonalne IgG1	• potwierdzony histologicznie rak jasnokomórkowy nerki • cecha M0 • bez wznowy miejscowej • T3b/c N0/X lub T4N0/X • każde T, jeśli N+ • T1b N0/X lub T2 N0/X + mikroskopowe potwierdzenie naciekania naczyń + stopień złośliwości histologicznej ≥III • T3a N0/X + stopień złośliwości histologicznej ≥III

Najważniejszymi kryteriami włączenia są:
- histologicznie potwierdzony rak jasnokomórkowy nerki lub o innym typie histologicznym,
- pośrednie ryzyko nawrotu choroby – pT1b + G3-4 lub pT2, pT3a + G1-2 bez zajęcia nadnercza
  lub
- duże ryzyko nawrotu choroby – pT3a + G3-4 lub G1-2 z zajęciem nadnercza lub pT3b, pT3c, pT4 lub każde pT, każde G i N (+),
- cecha M0, brak wznowy miejscowej.

Głównym celem badania jest porównanie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby w trzech grupach. Pozostałymi celami są porównanie czasu przeżycia całkowitego w każdej z trzech grup oraz ocena toksyczności stosowanego leczenia [17].

Sunitinib Trial in Adjuvant Renal Cancer (STAR) to również badanie III fazy z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w leczeniu uzupełniającym raka nerki – sunitinib *vs placebo* – u pacjentów z dużym ryzykiem nawrotu raka nerki wg kryteriów UISS (*University of California, Los Angeles Integrated Staging System Criteria*) [18, 19]. Kryteria UISS obejmują: stopień zaawansowania choroby wg TNM, stan ogólny oraz stopień złośliwości histologicznej wg Furmana. Określają one prognozę przeżycia 2 i 5 lat chorych na raka nerki. Podstawowym celem tego badania było porównanie czasu wolnego od choroby w każdej z grup, a także porównanie czasu przeżycia całkowitego, czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz bezpieczeństwo stosowanej terapii [20].

Sorafenib for Patients with Resected Primary Renal Cell Carcinoma (SORCE) – podobnie jak poprzednie – jest badaniem III fazy z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w leczeniu uzupełniającym raka nerki – sorafenib *vs placebo* – u pacjentów z pośrednim i dużym ryzykiem nawrotu raka nerki (3–8 pkt w skali prognostycznej Leibovicha). Plan badania zawierał losowy dobór chorych do trzech *ramion*:
- ***ramię*** A – *placebo* przez 3 lata,
- ***ramię*** B – sorafenib przez 1 rok 2 × 400 mg/dobę *p.o.*, następnie przez 2 lata *placebo*,
- ***ramię*** C – sorafenib 2 × 400 mg/dobę *p.o.* przez 3 lata.

Kryteria włączenia obejmują: potwierdzony histologicznie rak jasnokomórkowy nerki lub inny typ histologiczny, pośrednie lub duże ryzyko nawrotu raka nerki, cecha M0, brak wznowy miejscowej. Celem pierwszorzędowym badania jest określenie czasu wolnego od nawrotu choroby w poszczególnych grupach, natomiast cele drugorzędowe to: czas przeżycia całkowitego, toksyczność leczenia, biologiczne cechy guza pierwotnego, epidemiologia oparta na analizie genetycznej raka nerki, opłacalność leczenia oraz użyteczność skali prognostycznej Leibovicha. Skala ta obejmuje: ocenę guza pierwotnego – cecha T, stan regionalnych wę-

złów chłonnych – cecha N, martwicę guza oraz stopień zróżnicowania histologicznego [21, 22].

Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer (S-TRAC) jest badaniem III fazy z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównującym leczenie uzupełniające sunitinibem *vs placebo* w grupie chorych na raka jasnokomórkowego nerki po leczeniu radykalnym (dopuszczono resekcję R1) i obecnością czynników ryzyka nawrotu choroby:

- T3 N0 lub NX, M0, ≥2 stopień złośliwości wg klasyfikacji Furmana, stan ogólny wg skali ECOG ≥1,
- T4 N0 lub NX, M0, każdy stopień złośliwości wg klasyfikacji Furmana, każdy stopień wg skali ECOG stanu ogólnego,
- każde T N1-2, M0, każdy stopień złośliwości wg klasyfikacji Furmana, każdy stopień wg skali ECOG stanu ogólnego.

Randomizację zaplanowano do dwóch grup:

- z sunitinibem w dawce 50 mg/dobę *p.o.* przez 28 dni z następową 2-tygodniową przerwą; czas leczenia – rok,
- z *placebo* przez 28 dni z następową 2-tygodniową przerwą; czas leczenia – rok.

Najważniejszym celem tego badania jest ocena czasu wolnego od nawrotu choroby, a kolejnymi są: ocena czasu całkowitego przeżycia i jego korelacja ze stanem ogólnym wg skali ECOG oraz czynnikami ryzyka wg UICC (tab. 4.).

Immunoterapia adjuwantowa

Inny kierunek w poszukiwaniu metod poprawiających wyniki radykalnego leczenia chirurgicznego chorych z czynnikami ryzyka przedstawiają badania, w których stosuje się immunoterapię, m.in. ARISER (*Adjuvant Renacarex Immunotherapy Phase III Trial to Study Efficacy in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma*) porównujące skuteczność zastosowania chimerycznego, monoklonalnego przeciwciała (IgG1) przeciwko G250 w grupie chorych na raka nerki po radykalnej nefrektomii w stosunku do podobnej grupy osób otrzymujących *placebo* (tab. 4.) [23].

G250 to przezbłonowe białko, identyczne z anhydrazą węglanową IX, występujące specyficznie w komórkach raka nerki (95%), które nie pojawia się w prawidłowej tkance nerkowej. Efektem działania tego przeciwciała jest aktywacja dopełniacza oraz komórek efektorowych prowadząca do śmierci komórek nowotworowych. Wstępną aktywność tego przeciwciała wykazano w badaniu II fazy u chorych z zaawansowanym rakiem nerki, osiągając 28% odpowiedzi (stabilizacje + odpowiedzi obiektywne) [23].

Do badania ARISER kwalifikowano chorych z potwierdzonym histologicznie rakiem jasnokomórkowym nerki, po leczeniu radykalnym, z cechą M0, bez wznowy miejscowej, z następującymi czynnikami ryzyka:

- T3b/c N0/X lub T4N0/X,
- każde T, jeśli N+,
- T1b N0/X lub T2 N0/X + mikroskopowe potwierdzenie naciekania naczyń + stopień złośliwości histologicznej ≥III,
- T3a N0/X + stopień złośliwości histologicznej ≥III.

Do podstawowych założeń tego badania należą ocena profilu toksyczności, korzyści klinicznych oraz poprawa przeżyć całkowitych [6].

Ciekawym kierunkiem badań w przebiegu raka nerki jest poszukiwanie czynników molekularnych (tab. 2.) pozwalających na określenie modelu prognostycznego raka oraz dobór odpowiedniej terapii celowanej. Jednym z takich markerów okazuje się anhydraza węglanowa IX (ang. *carbonic anhydrase*). W warunkach fizjologicznych CA IX bierze udział w regulacji pH wewnątrz i na zewnątrz komórek, katalizuje konwersję dwutlenku węgla i wody do kwasu węglowego, a także jest wewnętrznym markerem hipoksji komórek. Nadekspresja CA IX może przyczyniać się natomiast do progresji nowotworu oraz pojawienia się przerzutów [24, 25].

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań ustalono, że ujemne barwienie (niska aktywność) na obecność CA IX jest niezależnym, negatywnym wskaźnikiem czasu przeżycia chorych z przerzutowym rakiem nerki. Chorzy, u których uzyskano całkowite odpowiedzi na immunoterapię interleukiną 2, charakteryzowali się wysoce dodatnim (>85%) barwieniem na obecność anhydrazy węglanowej w komórkach guza pierwotnego [26].

Do innych potencjalnych markerów prognostycznych należą: Ki-67, p53, gelsolina, wimentyna, CA XII, PTEN, EpCAM. Wzrost aktywności (wysoce dodatnia reakcja immunohistochemiczna) Ki-67, wimentyny, gelsoliny oraz p53 korelował z gorszym czasem przeżycia, odwrotnie niż w przypadku CA IX, CA XII, PTEN i EpCAM [27].

Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, należy stwierdzić, że obecnie nie ma jednoznacznie przekonujących dowodów naukowych o korzyściach odniesionych przez chorych na raka nerki z zastosowania uzupełniającego leczenia. Jakikolwiek rodzaj terapii adjuwantowej powinien być stosowany wyłącznie w ramach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Obecnym standardem postępowania po radykalnym leczeniu chirurgicznym jest wyłącznie obserwacja. Wciąż nierozstrzygnięta pozostaje również kwestia identyfikacji grupy chorych ze względu na czynniki prognostyczne i predykcyjne, która odniosłaby korzyść z takiego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarnowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Zachorowania na nowotwory złośliwe (stan na 30 czerwca 2006 roku). Warszawa 2006; 94-101.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2001.
3. Pawlicki M, Siedlecki P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Onkologia kliniczna. Maciej Krakowski (red.). Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 922-5.
4. Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, Fuks Z. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy. J Clin Oncol 1994; 12: 206-12.
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. Kunkle DA, Uzzo RG. Adjuvant and Neoadjuwant Therapy for Renal Cell Carcinoma: Past and Futures Strategies 7: 115-35.
7. Kjaer M, Fredriksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 665-72.

8. Pizzocaro G, Piva L, Di Fronzo G, et al. Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-years results of a prospective randomized study. J Urol 1987; 138: 1379-81.
9. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cell and bacillus Calmette-Guérin: five-year results of a prospective randomized study. Cancer 1996; 77: 2560-6.
10. Pizzocaro G, Piva L, Colavita, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, Parmiani G, Marubini E. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicenter randomized study. J Clin Oncol 2001; 19: 425-31.
11. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol 2003; 21: 3133-40.
12. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2-and interferon a 2b-based chemioimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumor nephrectomy: results of a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer 2005; 92: 843-6.
13. Jocham D, Richter A, Hoffman L, et al. Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumor progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomized controlled trial. Lancet 2004; 363: 594-9.
14. Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicenter, open-label, randomized phase III trial. Lancet 2008; 372: 145-54.
15. Eisen T. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: where are we? European Urology Suplements 2007; 6: 492-8.
16. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczac P, et al. Phase III randomized trial of sunitinib Malaje (SU 11248) versus interferon-alfa (IFN-?) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2006; 24 (Suppl): 2s.
17. ClinicalTrials. gov. Sunitinib or Sorafenib in treating patients with kidney cancer that was removed by surgery. Available at: http://www.clinicaltrials.gov/ct. Assessed 26 October 2006.
18. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal call carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol 2001; 19: 1649-57.
19. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002; 20: 4559-66.
20. ClinicalTrials. gov. A clinical trial comparing efficacy and safety of sunitinib and placebo in high risk renal cell cancer. Available at: http://www.clinicaltrials.gov/ct. Assessed 27 November 2006.
21. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003; 97: 1663-71.
22. Clinical Trials Unit. RE05/SORCE: a phase III randomized controlled study comparing Sorafenib with placebo in patients with resected primary renal cell carcinoma at high or intermediate risk of relapse. Available at: http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/RE05.asp. Assessed 27 November 2006.
23. Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Adjuvant therapy of renal cell carcinoma: patient selection and therapeutic options. BJU Int 2005; 96: 483-8.
24. Loncaster JA, Harris AL, Davidson SE, et al. Carbonic anhydrase (CA IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix. Cancer Res 2001; 61: 6394-9.
25. Wykoff CC, Beasley NJ, Watson PH, et al. Hypoxia-inducible expression of tumor associated carbonic anhydrases. Cancer Res 2000; 60: 7075-83.
26. Bui MH, Seligson D, Han KR, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear carcinoma: implications for prognostic and therapy. Clin Cancer Res 2003; 9: 802-11.
27. Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10: 5464-71.

Adres do korespondencji

lek. Rafał Stec
Klinika Onkologii
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel./faks +48 22 681 84 37
e-mail: drrafals@wp.pl