

Ze względu na oporność przerzutowego raka nerki na konwencjonalne metody leczenia trwają poszukiwania nowych leków. Dzięki zastosowaniu nowoczesnych technik biologii molekularnej ustalono, że istotną rolę w powstawaniu raka nerki, jego wzroście, proliferacji i tworzeniu przerzutów odgrywają szlaki metaboliczne związane z receptorami błonowymi dla czynników wzrostu. Newralgiczną składową kompleksów enzymatycznych są białka o aktywności kinaz tyrozynowych. Jednym z najlepiej poznanych i najbardziej zaawansowanych w procesie badań klinicznych lekiem jest sorafenib (Nexavar). Praca jest krótkim przeglądem literatury dotyczącej tego preparatu ze szczególnym uwzględnieniem doświadczeń klinicznych.

Słowa kluczowe: rak nerki, sorafenib, przerzuty.

Sorafenib w leczeniu zaawansowanego raka nerki

Sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer

Jakub Żotnierek

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

Wstęp

Przerzuty raka nerki są odporne na konwencjonalne metody leczenia. Wiele starań włożono w poszukiwanie nowych potencjalnie skutecznych, a przy tym dobrze tolerowanych i wygodnych w stosowaniu leków.

Dzięki osiągnięciom biologii molekularnej poznano część mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie komórek nowotworowych, ich proliferację i ekspansję. Znaczna część z tych zjawisk jest efektem zaburzonej aktywności specyficznych receptorowych białek błonowych i kaskad uruchamianych przez nie przemian, nad którymi naturalne mechanizmy obronne utraciły kontrolę [1–14]. W dzisiejszej praktyce klinicznej terapii chorych na rozsialego raka nerki dominują leki wpływające ilościowo i jakościowo na te nieprawidłowe reakcje. Leki te to przeciwciała monoklonalne i tzw. małe molekuly – związki wiążące się mniej lub bardziej specyficznie z newralgiczną częścią kompleksu receptorowego, jakim są kinazy tyrozynowe – transbłonowe białka o złożonej budowie. Ich domena zewnątrzkomórkowa pełni funkcję receptorową i w sposób swoisty wiąże się z właściwym dla siebie ligandem, np. czynnikami wzrostu: naczyniośródbłonkowym (ang. *vasoepithelial growth factor* – VEGF), płytkopochodnym (ang. *platelet derived growth factor* – PDGF) itp. Część wewnątrzkomórkowa cechuje się aktywnością katalityczną. Aktywacja kinaz może następować drogą mutacji trwale modyfikujących budowę i funkcję białka lub na zasadzie pobudzających pętli autokrynnego sprzężenia zwrotnego. Efektem końcowym jest powstanie fenotypu komórki nowotworowej, jej wzrost, zdolność do przeżycia, inwazji i tworzenia przerzutów, wreszcie neoangiogeneza – mitogeneza i migracja komórek śródbłonka, ekspresji proteinaz biorących udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej, zwiększona przepuszczalność ściany naczyń i podtrzymanie nowo powstałych włośniczek [15].

Przedstawicielem leków nowej generacji jest sorafenib hamujący aktywność kinaz Raf (c-Raf, b-Raf) oraz receptora VEGFR-2.

Doświadczenie kliniczne

Sorafenib (wówczas BAY 43-9006) był stosowany w leczeniu ponad 1500 chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej w ramach 9 badań fazy I i 5 badań fazy II. Zakończono już zakrojone na skalę globalną badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu w II rzucie leczenia chorych na rozsialego raka nerki oraz badanie fazy II jako leczenia I rzutu. Wyniki tych badań omówiono poniżej.

W ramach badań fazy I stwierdzono, że bezpieczne jest stosowanie 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych podawanych doustnie w sposób ciągły. Taki sposób dawkowania został zarekomendowany do leczenia w ramach badań II fazy. Typowymi objawami ubocznymi leczenia są zmiany skórne o typie zespołu ręka-stopa bądź wysypkowe, osłabienie ogólne, biegunki i nadciśnienie tętnicze. Już u chorych otrzymujących lek w ramach badania I fazy ob-

Renal cell carcinoma appears to be resistant to conventional treatment modalities. Introduction of advanced techniques of molecular biology into practice helped to establish the potent role of membrane receptors for growth factors, especially the component with activity of tyrosine kinases, in growth, proliferation, invasion and formation of metastatic lesions. One of the most investigated and advanced agents in clinical trials is sorafenib (Nexavar). The article is a short review of literature regarding the drug with special attention paid to clinical data.

Key words: renal cell carcinoma, sorafenib tosylate, metastasis.

serwowano obiektywne odpowiedzi choroby nowotworowej na leczenie. Dalsze obserwacje pochodzą z badań II fazy. Jedno z nich przeprowadzono oczywiście na grupie z rozpoznaniem raka nerki, dowodząc znamienych statystycznie różnic w częstości występowania obiektywnych odpowiedzi guza na terapię oraz czasu ich trwania w porównaniu z grupą, która leku nie otrzymywała.

W następnym etapie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby kontrolowane *placebo* badanie III fazy z użyciem BAY 43-9006 wśród chorych na rozsiały raka nerki z niskim bądź średnim ryzykiem wg Motzera, u których nie powiodło się leczenie pierwszego rzutu, głównie immunoterapią z zastosowaniem cytokin [16, 17]. Badanie to jest powszechnie znane pod nazwą TARGET. Ogółem do badania włączono 903 osoby. Miało ono dostarczyć danych co do czasu przeżycia chorych, czasu wolnego od progresji (ang. *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) stwierdzono znamienne statystycznie różnice w PFS przy tolerowanej toksyczności Nexawaru 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 sorafenib zmniejsza ryzyko zgonu chorych ($p = 0,02$, współczynnik ryzyka zgonu w ramieniu Nexawaru wyniósł 0,72), oferując 10% obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z 2% w ramieniu *placebo* kosztem umiarkowanej toksyczności. Mediana całkowitego czasu przeżycia w trakcie leczenia sorafenibem wynosiła 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. Wyniki tego badania dały podstawę do rejestracji leku w II rzucie leczenia chorych na zaawansowanego lub rozsianego raka nerki.

Protokół 11848 pozwolił określić efektywność sorafenibu w pierwszym rzucie leczenia chorych na rozsianego raka nerki. Badanie rozpoczęto w roku 2005 jako próbę z randomizacją porównującą Nexavar z IFN- α pod kątem ich wpływu na czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS), całkowity czas przeżycia chorych (OS) oraz częstości odpowiedzi obiektywnych (RR). Rekrutację blisko 190 chorych przeprowadzono wg standardowych kryteriów włączenia. Obie grupy były zrównoważone co do liczebności, charakterystyki demograficznej i zaawansowania choroby nowotworowej. Badanie prowadzone było w dwóch etapach. Otóż chorzy leczeni IFN- α mogli w przypadku progresji choroby nowotworowej rozpocząć leczenie w ramach drugiego etapu sorafenibem (*crossover*). Z tej możliwości skorzystało 50 spośród 90 chorych wstępnie leczonych IFN- α . W ramieniu sorafenibu, w którym leczenie rozpoczynano od standardowej dawki 800 mg/dobę, w przypadku stwierdzenia postępu choroby dawkę dobową można było podnieść do 1200 mg/dobę. Stało się tak u 44 spośród 65 chorych, u których choroba nowotworowa postępowała pomimo leczenia Nexavarem. W pierwszym etapie badania odsetek obiektywnych odpowiedzi dla ramienia IFN- α i Nexawaru wyniósł odpowiednio 9 i 5%. Po uwzględnieniu przypadków zahamowania postępu raka nerki (stabilizacja choroby) odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio 64 vs 79%. Średni czas do progresji raka nerki w obu ramionach nie różnił się znacząco i wyniósł 5,7 mies. w grupie leczonej Nexavarem oraz 5,6 mies. w ramieniu IFN- α . Tak więc Nexavar wykazał się porównywalną z IFN- α efektywnością w pierwszej linii leczenia chorych na rozsianego raka nerki, zwiększając przy tym znacząco odsetek chorych, u których dochodzi do zahamowania postępu choroby nowotworowej. Co więcej, efekt stabilizacji trwającej dodatkowo średnio 3,6 mies. udało się uzyskać, zwiększając dobową dawkę Nexawaru również u tych chorych, u których doszło do progresji choroby przy przyjmowaniu niższej, standardowej dawki leku, tj. 800 mg na dobę [18].

Choć wynik badania można by uznać za negatywny, to samo badanie dostarcza informacji na temat potencjalnych korzyści płynących z zastosowania wyższych niż standardowe i zarejestrowane dawki Nexavaru. Istnieje bowiem podejrzenie, że uznane za standardowe dawki dobowe sorafenibu – typowo 800 mg/dobę – mogą być suboptymalne.

W 2007 r. na kongresie ASCO zaprezentowano wyniki jednoośrodkowego badania II fazy oceniającego bezpieczeństwo i efektywność leczenia eskalowanymi dawkami sorafenibu [19]. Kryteria zakwalifikowania do badania były typowe. Zastosowano następujący schemat leczenia: sorafenib w dawce 400 mg 2 razy/dobę doustnie w dniach 1.–28., następnie 600 mg 2 razy/dobę w dniach 29.–56. i 800 mg 2 razy/dobę od dnia 57. w przypadku stwierdzenia dobrej tolerancji leczenia. Stosowana dawka mogła być modyfikowana – obniżana/zachowywana w przypadku toksyczności 3/4° CTC. W trakcie prowadzonego leczenia dokonywano typowej oceny klinicznej i laboratoryjnej bezpieczeństwa leczenia, a jego efekty oceniano wg kryteriów RECIST na podstawie tomografii komputerowej wykonywanej w odstępach 8-tygodniowych. Leczenie kontynuowano do momentu stwierdzenia progresji choroby nowotworowej lub nietolerancji. Stwierdzono, że eskalacja dawki była dobrze tolerowana i możliwa u 93% chorych – dawkę dobową leku udało się podnieść do 1200 lub 1600 mg. Co więcej, u 55% chorych stwierdzono obiektywne odpowiedzi na leczenie, w tym 17 (39%) częściowych remisji i 7 (16%) dotychczas nieobserwowanych całkowitych odpowiedzi. U kolejnych 9 (20%) chorych udało się doprowadzić do zatrzymania postępu raka nerki na okres dłuższy niż 6 mies. Wyniki tego małego, jednoośrodkowego badania wymagają potwierdzenia. W 2008 r. rozpoczęto wieloośrodkowe badanie weryfikujące – BAY 439006/12913, do którego rekrutacja została już ukończona. Jako że szczególności dotyczące protokołu pozostają nadal poufne, nie zostaną tu omówione.

Innym sposobem zwiększenia skuteczności leczenia chorych na rozlanego raka nerki jest kojarzenie leków nowej generacji. Obecnie jesteśmy świadkami prowadzenia badań klinicznych nad bezpieczeństwem i efektywnością połączeń nowoczesnych terapeutów. Są to próby kojarzenia *pionowego*, czyli jednoczesnej blokady szlaku metabolicznego na różnych poziomach poprzez atakowanie specyficznych, a odmiennych dla poszczególnych podawanych molekuł, celów. Odmienną koncepcją jest opcja *poziomego* kojarzenia leków, tj. blokowanie różnych ścieżek przesyłu sygnału w komórce. W przypadku Nexavaru, w ramach badania II fazy (Amgen), aktualnie oceniane jest skojarzenie sorafenibu z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw angiopoetynie 2 (protokół 20060159). Niemniej dane dotyczące protokołu są poufne i nie mogą zostać tutaj omówione z detalami. Publikacji wyników badania można spodziewać się na początku roku 2010.

Dodatkowym problemem, jaki pojawia się w praktyce klinicznej, jest oporność na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych. W sytuacji oporności pierwotnej mamy do czynienia ze stałą progresją choroby nowotworowej pomimo zastosowania któregoś z opisywanych wyżej leków. Niemniej ciekawa z punktu widzenia biologii raka nerki jest tzw. oporność wtórna, czyli progresja choroby nowotworowej,

która następuje po wstępnych sukcesach terapii, np. po uzyskaniu częściowej remisji zmian przerzutowych. Choć mechanizm molekularny opisywanego zjawiska nie jest do końca poznany, to uważa się, że istotną rolę odgrywa tu tzw. ucieczka angiogenna, czyli uruchomienie i następową dominacją alternatywnych mechanizmów molekularnych prowadzących do tworzenia nowych naczyń odżywczych dla guza. Sposobem rozwiązania problemu mogą być wspomniane już wyżej próby stosowania skojarzeń leków nowej generacji lub zastosowanie całkowicie nowych preparatów. W tym miejscu można również zadać pytanie dotyczące optymalnej sekwencji, w jakiej nowoczesne leki powinny być stosowane. Obecnie rzetelnej odpowiedzi udzielić nie można, ponieważ opracowań poświęconych temu problemowi jest wciąż niewiele [20].

Piśmiennictwo

- Beghini A, Larizza L, Cairoli R, Morra E. c-kit activating mutations and mast cell proliferation in human leukemia. *Blood* 1998; 92: 701-3.
- 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.
- Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Molec Med* 1999; 77: 527-43.
- Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell* 1998; 94: 715-25.
- 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.
- Gilliand DG, Giffin JD. Role of FLT3 in leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 274-81.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- 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.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFR activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
- Laird AD, Christensen JG, Li G, et al. SU6668 inhibits FLK-1/KDR and PDGFRbeta in vivo, resulting in rapid apoptosis of tumor vasculature and tumor regression in mice. *FASEB J* 2002; 16: 681-90.
- Plate KH, Breier G, Farrell CL, Risau W. Platelet-derived growth factor receptor beta in induced during tumor development and upregulated during tumor progression in endothelial cells in human gliomas. *Lab Invest* 1992; 67: 529-34.
- Reilly JT. Class III receptor tyrosine kinases: Role in leukaemogenesis. *Br J Haematol* 2002; 116: 744-57.
- Schlessinger J, Ullrich A. Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 1992; 9: 383-91.
- Shimizu A, O'Brien KP, Sjöblom T, et al. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I alpha 1/plated-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. *Cancer Res* 1999; 59: 3719-23.
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endoc Rev* 1997; 18: 4-25.
- Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized Phase III trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9906) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur J Cancer Suppl* 2005; 3: 226.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
- Szczylik C, Demkow T, Staehler M, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *ASCO* 2007, abstract [5025].

19. Amato R, Harris P, Dalton M, et al. A Phase II Trial of Intra-Patient Dose-Escalated-Sorafenib in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer, ASCO 2007 (Abstract # 5026).
20. Dudek A, Żolnierek J, Szczylik C, et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. Cancer [w redakcji].

Adres do korespondencji

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