

Rak nerkowokomórkowy przez wiele lat uważany był za nowotwór oporny na leczenie systemowe. Uznaje się go za nowotwór immunogeny, którego wzrost i progresja w dużej mierze są możliwe dzięki nabyciu umiejętności ucieczki spod kontroli układu odpornościowego wynikającej z: zaburzenia ekspresji molekuł powierzchniowych, antygenów nowotworowych czy sekrecji czynników immunosupresyjnych, takich jak VEGF, TGF- $\beta$ , IL-4 czy IL-10. W latach 90. ubiegłego wieku standardem postępowania w przerzutowym raku nerki było stosowanie cytokin (IFN- $\alpha$  w Europie i IL-2 w Stanach Zjednoczonych), przy czym efektywność immunoterapii nieswoistej opartej o cytokiny była ograniczona. Wiązało się to zarówno z niewielkim odsetkiem odpowiedzi klinicznych, jak również z wysoką toksycznością leczenia. W ciągu ostatnich 5 lat terapii celowane oparte o leki ukierunkowane molekularnie (bewacyzumab + IFN- $\alpha$ , sorafenib, sunitinib, temsirolimus, everolimus) spowodowały przełom w leczeniu, wydłużając czas przeżycia do progresji, a w przypadku temsirolimu- su czas przeżycia całkowitego chorych z przerzutowym rakiem nerki. Bewacyzumab, inhibitory kinaz tyrozynowych czy kinazy mTOR wywierają głównie efekt cytostatyczny uwarunkowany hamowaniem angiogenezy, w niewielkim stopniu oddziałując bezpośrednio na komórki nowotworowe. W konsekwencji ww. leki stosowane w monoterapii umożliwiają uzyskanie odpowiedzi klinicznej i długotrwałą stabilizację choroby, ale praktycznie nie dają szans na całkowite wyleczenie chorego. W odróżnieniu od terapii celowanych, immunoterapia pozostaje nadal jedynym leczeniem mogącym potencjalnie doprowadzić do wyleczenia pacjentów z uogólnionym rakiem nerki. Neutralizacja krążącego VEGF (bewacyzumab, VEGF-trap) nie tylko indukuje silny efekt antyangiogeny, ale również może zahamować immunosupresję indukowaną VEGF. Skojarzenie immunoterapii (IFN- $\alpha$ ) z terapią anti-VEGF (bewacyzumab będący jedynym zarejestrowanym lekiem anti-VEGF) wydaje się stanowić nową strategię immunoterapeutyczną. U chorych z grupy niskiego ryzyka poddanych wcześniejszej nefrektomii, u których łączna masa nowotworu jest niewielka i nie wywiera jeszcze negatywnego wpływu na organizm, terapia taka daje potencjalnie szansę na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi całkowitej, która w wielu przypadkach może oznaczać całkowite wyleczenie.

**Słowa kluczowe:** rak nerki, rak nerkowokomórkowy, immunoterapia, terapia antyangiogeny, interferon, bewacyzumab.

## Interferon + bewacyzumab – nowa generacja immunoterapii w leczeniu raka nerki?

*Interferon + bevacizumab – a new generation of renal cell cancer immunotherapy?*

Piotr J. Wysocki

Zakład Immunologii Nowotworów, Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

### Wstęp

Rak nerkowokomórkowy (*renal cell carcinoma* – RCC) stanowi ok. 1,9% wszystkich rozpoznawanych na świecie nowotworów [1, 2]. W Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2005 r. na raka nerki zachorowało ok. 2220 mężczyzn i 1500 kobiet, a zmarło odpowiednio 1500 i 900 [3]. Według danych literaturowych odnotowuje się stały wzrost liczby zachorowań na ten nowotwór o ok. 2–3% rocznie [4]. W momencie rozpoznania raka nerki u 30% chorych wykrywa się już przerzuty odległe. Dodatkowo u 20–30% chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem dochodzi do uogólnienia choroby w ciągu 3 lat po radykalnym zabiegu chirurgicznym (85% przypadków) [5].

Histologicznie wyróżnia się następujące podtypy RCC:

- jasnokomórkowy (*carcinoma clarocellulare renis*) rozpoznawany w 70% przypadków raka nerki,
- brodawkowy (*carcinoma papillare renis*) rozpoznawany w 15%,
- ziarnistokomórkowy (*carcinoma granulocellulare renis*) stanowiący 7% raków nerki,
- chromofobny (*carcinoma chromofobum renis*) stanowiący 5%,
- mięsakowaty/wrzecionowatokomórkowy (*carcinoma sarcomatodes renis*) – 1,5%,
- z kanalików zbiorczych (*carcinoma ducti Bellini renis*) – < 1%,
- rdzeniasty (*carcinoma medullare renis*) – < 1% [6, 7].

Najlepsze rokowanie mają chorzy z rakiem chromofobowym, natomiast najgorsze z podtypem mięsakowatym [7].

Rak nerkowokomórkowy występuje sporadycznie lub może być rodzinnie uwarunkowany. W przypadku 4 głównych typów raka nerkowokomórkowego zidentyfikowano geny, których mutacja warunkuje rozwój choroby nowotworowej: gen von Hippel Lindau (*VHL*) jest związany z rakiem jasnokomórkowym, protoonkogen *c-Met* z podtypem I raka brodawkowego, gen Birt-Hogg Dubé (*BHD*) z rakiem chromofobowym, a gen hydratazy fumaranowej (*FH*) z podtypem II raka brodawkowego [8].

### Leczenie raka nerki

Przez dziesięciolecia jedynym efektywnym sposobem leczenia raka nerki był radykalny zabieg operacyjny. Do dnia dzisiejszego nefrektomia albo zabieg oszczędzający (*nephron sparing surgery* – NSS) pozostają jedynym postępowaniem terapeutycznym pozwalającym na wyleczenie wysokiego odsetka chorych z rakiem nerki. Niestety, efektywność zabiegów chirurgicznych maleje wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania procesu nowotworowe-

For many years renal cell cancer (RCC) has been supposed to be resistant to systemic treatment. The growth and progression of RCC, which is known to be an immunogenic tumour, is tightly controlled by the immune system. In order to escape from immune surveillance, RCC downregulates surface molecules and tumour-associated antigens, as well as induces local and systemic immunosuppression by secreting VEGF, TGF- $\beta$ , IL-4 and IL-10. Through the 1990s immunotherapy based on INF- $\alpha$  and IL-2 was the treatment of choice in metastatic RCC (mRCC). However, the efficacy of cytokine-based immunotherapy was moderate and was associated with significant toxicity. During the last 5 years the introduction of novel targeted therapies has made tremendous progress in the treatment of mRCC. Since these targeted agents (bevacizumab, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, everolimus) act mainly on tumour vasculature, their activity seems to be cytostatic rather than cytotoxic. Consequently, the targeted agents cannot cure mRCC patients, but can induce long-lasting disease stabilization. On the other hand, immunotherapy remains the only strategy that may potentially cure mRCC patients. Neutralization of serum VEGF not only demonstrates a strong anti-angiogenic effect, but may also inhibit the VEGF-induced immunosuppression. Combination of immunotherapy (IFN- $\alpha$ ) with neutralization of VEGF (bevacizumab) seems to represent a novel immunotherapeutic approach. It is possible that this strategy may induce long-lasting complete clinical responses and even cure some good-risk mRCC patients.

**Key words:** renal cell cancer, immunotherapy, anti-angiogenic therapy, interferon, bevacizumab.

go. U chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem nerki poddanych radykalnemu zabiegowi operacyjnemu stwierdza się wysokie ryzyko nawrotu i uogólnienia choroby i tacy chorzy będą w przyszłości wymagali leczenia systemowego. Przez wiele lat możliwości leczenia systemowego raka nerki były bardzo ograniczone, był on bowiem uznany za nowotwór niewrażliwy na klasyczne terapie farmakologiczne, takie jak chemioterapia czy hormonoterapia. W szeregu badań klinicznych u chorych na raka nerki oceniano skuteczność różnych leków cytotoksycznych lub ich kombinacji. W swej metaanalizie Yagoda i wsp. przeanalizowali dane 4542 pacjentów z uogólnionym rakiem nerki leczonych w latach 1983–1993 w ramach 83 badań klinicznych [9]. W grupie ocenianych 4093 chorych odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych wynosił 6% [1,3% odpowiedzi całkowitych (*complete response* – CR) i 4,7% częściowych (*partial response* – PR)]. W leczeniu uogólnionego raka nerki próbowano również stosować preparaty hormonalne – androgeny, progestageny i antyestrogeny. W latach 60. ubiegłego wieku hormonoterapia przy użyciu octanu medroksyprogesteronu była zaakceptowaną opcją terapeutyczną u osób z uogólnionym rakiem nerki, jednak wkrótce okazało się, że odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych wynosił tylko 2% [10]. Octan medroksyprogesteronu okazał się również nieskuteczny w terapii adjuwantowej po nefrektomii u chorych z grupy wysokiego ryzyka [11]. Przeprowadzone w ostatnich latach badania kliniczne oceniające skuteczność antyestrogenów również przyniosły negatywne wyniki [9, 12].

### Immunoterapia raka nerki

Rak nerki, podobnie jak czerniak skóry, uznawany jest za nowotwór immunogeny, co wynika z szeregu zjawisk występujących u chorych na ten nowotwór:

- obserwuje się sporadyczne spontaniczne regresje uogólnionego RCC [13],
- istnieje możliwość wystąpienia długotrwałej, samoistnej stabilizacji choroby [14, 15],
- w badaniach histopatologicznych stwierdza się nacieki limfocytarne w guzie pierwotnym i ogniskach przerzutowych [16, 17],
- istnieje możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi całkowitych po zastosowaniu immunoterapii z zastosowaniem rekombinowanych cytokin [18].

Immunoterapia stanowiła pierwszą efektywną systemową strategię terapeutyczną pozwalającą na uzyskanie odpowiedzi u części chorych na zaawansowanego raka nerki. Jej początki sięgają drugiej dekady XX w., kiedy to w 1914 r. nowojorski chirurg W.B. Coley opublikował wyniki badań oceniających długotrwałe stosowanie mieszaniny toksyn bakteryjnych u chorych m.in. na zaawansowanego raka nerki [19]. W następnych latach pojawiły się doniesienia innych badaczy opisujących próby aktywowania nieswoistej odpowiedzi immunologicznej poprzez stosowanie BCG czy *Corynebacterium parvum* [20]. W połowie XX w., wraz z pojawianiem się nowych leków o działaniu cytotoksycznym i próbami wdrażania ich do leczenia chorych na raka nerki, immunoterapia zeszła na dalszy plan. Dopiero sklonowanie genów cytokin oraz opracowanie technologii uzyskiwania rekombinowanych białek ponownie przywróciło zainteresowanie immunoterapią. W latach 90. systemowe stosowanie interferonu  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) czy interleukiny 2 (IL-2) stało się podstawowym postępowaniem u chorych na raka nerki. Efekt przeciwnowotworowy IL-2 i IFN- $\alpha$  zaobserwowano na początku lat 80. ubiegłego wieku. W Stanach Zjednoczonych jedyną cytokiną zarejestrowaną do leczenia raka nerki jest IL-2, która podana w wysokich dawkach może indukować długotrwałe (wieloletnie) odpowiedzi całkowite u 5–7% chorych z przerzutową postacią tego nowotworu [21–23]. Zastosowanie wysokich dawek IL-2 wiąże się jednak z ryzykiem wystąpienia bardzo poważnych działań niepożądanych (gorączki, niedociśnienia, zespołu przesączania naczyniowego prowadzącego do zawału serca czy zaburzeń oddychania). Liczne badania III fazy nie wykazały znaczącej przewagi wysokich dawek IL-2 w zakresie czasu przeżycia całkowitego czy czasu do progresji w porównaniu z niskimi dawkami podawanymi w warunkach ambulatoryjnych [24, 25].

Cytokiną zarejestrowaną w Europie do leczenia raka nerki jest IFN- $\alpha$ , który ma działanie immunomodulujące, antyproliferacyjne i antyangiogenne [26]. Interferon  $\alpha$  bezpośrednio aktywuje i stymuluje komórki NK i makrofagi do produkcji IFN- $\gamma$ . Za pośrednictwem IFN- $\gamma$  IFN- $\alpha$  może z kolei aktywować limfocyty T. Komórki nowotworowe pod wpływem IFN- $\alpha$  nasilają ekspresję antygenów zgodności tkankowej (MHC) klasy I, swoistych antygenów nowotworowych i cząsteczek adhezyjnych, w wyniku czego stają się lepiej rozpoznawalne przez limfocyty T cytotoksyczne. Dodatkowo, IFN- $\alpha$  może wywierać bezpośredni efekt antyproliferacyjny na komórki nowotworowe. Efekt antyangiogeny IFN- $\alpha$  jest związany z aktywacją endogennej produkcji IFN- $\gamma$ , który hamuje angiogenezę poprzez białka IP-10 i MIG [26].

Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych u chorych z przerzutowym RCC po zastosowaniu IFN- $\alpha$  sięga ok. 15%, przy czym odpowiedzi całkowite mogą być długotrwałe [27]. Do dzisiaj tylko w 2 badaniach klinicznych z randomizacją wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu IFN- $\alpha$ , ale jednocześnie obserwowano stosunkowo niski odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych [28]. Badania kliniczne oceniające efekt terapeutyczny innych podklas interferonów ( $\beta$  i  $\gamma$ ) wykazały ich niższą skuteczność w porównaniu z IFN- $\alpha$  [29]. Opublikowana ostatnio metaanaliza badań klinicznych immunoterapii przerzutowego raka nerki przez konsorcjum biblioteki Cochrane'a wykazała istotną przewagę IFN- $\alpha$  nad placebo w zakresie przeżyć jednorocznych [30]. Interferon  $\alpha$  jest cytokiną zdecydowanie lepiej tolerowaną niż IL-2. Najczęstsze objawy niepożądane obejmują gorączkę, dreszcze, bóle mięśniowe, zespół wyczerpania i depresję [31]. Skuteczność immunoterapii IFN- $\alpha$  w uogólnionym RCC jest uwarunkowana przeprowadzeniem nefrektomii. W dwóch badaniach klinicznych równolegle przeprowadzonych przez SWOG i EORTC chorzy z przerzutowym rakiem nerki byli randomizowani do ramienia leczonego wyłącznie IFN- $\alpha$  i do ramienia, w którym immunoterapia była poprzedzona nefrektomią. W podsumowaniu tych badań Flanigan i wsp. wykazali, że czas całkowitego przeżycia chorych poddanych nefrektomii był istotnie dłuższy w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie immunoterapią – 13,6 vs 7,8 mies., a ryzyko zgonu malało o 31% [32]. Istnieje kilka hipotez tłumaczących wpływ nefrektomii na efektywność immunoterapii. Najprawdopodobniej nefrektomia przeprowadzana u osób z uogólnionym rakiem nerki umożliwia usunięcie guza pierwotnego, który stanowi tzw. immunologiczną czarną dziurę, w obrębie której dochodzi do inaktywacji i eliminacji komórek efektorowych układu odpornościowego. Zgodnie z teorią nadzoru immunologicznego, aby guz pierwotny mógł się rozwijać, musi nabyć umiejętność unikania kontroli układu immunologicznego. Wraz ze wzrostem guza narasta efekt immunosupresyjny związany zarówno z miejscowym (kontaktowym) hamującym wpływem komórek guza na komórki układu odpornościowego, jak również z immunosupresją systemową uwarunkowaną wydzieleniem do krwiobiegu takich substancji, jak: IL-4, IL-10, VEGF czy TGF- $\beta$ . Komórki raka nerki, nabywając na skutek kolejnych mutacji i selekcji umiejętności przerzutowania, mogą utracić właściwości immunosupresyjne, układ odpornościowy bowiem jest już skutecz-

nie inaktywowany przez guz pierwotny. Nefrektomia umożliwia więc usunięcie głównego źródła immunosupresji u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki, co może powodować przywrócenie prawidłowych funkcji układu odpornościowego. W literaturze można spotkać wiele opisów przypadków chorych, u których nefrektomia prowadziła do spontanicznej, długotrwałej regresji choroby przerzutowej [33–35].

## VEGF

Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) odgrywa główną rolę w procesach fizjologicznej i patologicznej angiogenezy, w tym w rozwoju naczyń w trakcie embriogenezy oraz w neoangiogenezie nowotworowej [36, 37]. Rozwój i progresja RCC jest ściśle uzależniona od obecności VEGF i neoangiogenezy [38]. Produkcja VEGF uwarunkowana jest obecnością czynników transkrypcyjnych indukowanych hipoksją (*hypoxia-inducible factors*): HIF-1 $\alpha$  i HIF-2 $\alpha$ , których ekspresja uwarunkowana jest aktywnością kinaz seroninowo-treoninowych mTOR i AKT. Naturalnym mechanizmem zapobiegającym akumulacji czynników transkrypcyjnych HIF-1 $\alpha$  i HIF-2 $\alpha$  jest ich degradacja pod wpływem kompleksu białkowego, w skład którego wchodzi VHL. W warunkach normoksji, przy prawidłowej funkcji białka VHL czynniki HIF-1 $\alpha$  i HIF-2 $\alpha$  są hydroksylowane, ubikwitynowane, a następnie poddawane degradacji proteasomalnej. Prawie we wszystkich przypadkach jasnokomórkowego RCC stwierdza się obecność mutacji genu *VHL*. Brak białka VHL uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie kompleksu białkowego VHL i degradację czynników HIF-1 $\alpha$  i HIF-2 $\alpha$ . Duże stężenia HIF-1 $\alpha$  i HIF-2 $\alpha$  powodują nieustanną, nasiloną transkrypcję genów kontrolowanych przez te czynniki, m.in. VEGF, PDGF, TGF- $\alpha$ , które mają kluczowe znaczenie w procesie przeżycia komórki nowotworowej, naciekania, przerzutowania i angiogenezy. Rodzina białek VEGF obejmuje 4 różne białka: VEGF-A (powszechnie określane jako VEGF), VEGF-B, VEGF-C oraz VEGF-D, które mogą wiązać się z różnymi typami receptorów VEGFR [39]. Główną rolę w neoangiogenezie nowotworowej przypisuje się VEGF-A, który wiążąc się z receptorem VEGFR-2, indukuje wzrost, proliferację i migrację komórek śródbłonka, jednocześnie zabezpieczając niedojrzałe komórki endotelium przed apoptozą. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu odgrywa również ważną rolę w funkcjonowaniu i dojrzewaniu komórek nietworzących śródbłonka, takich jak monocyty czy komórki progenitorowe szpiku kostnego; stymuluje produkcję czynnika tkankowego i chemotaksję monocytów [40]. Rak nerki, podobnie jak większość innych nowotworów, produkuje VEGF, którego zwiększone stężenie można wykryć w surowicy chorych [41]. Duże stężenia VEGF mogą zaburzać również prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego [42] poprzez upośledzanie dojrzewania komórek dendrytycznych (DC) będących kluczowymi komórkami prezentującymi antygen, odpowiedzialnymi za indukcję swojej odpowiedzi immunologicznej [43, 44]. Niedojrzałe komórki DC nie są w stanie stymulować swoistych limfocytów T do proliferacji i eliminacji komórek nowotworowych [45]. Ostatnio wykazano również, że aktywowane limfocyty T wykazują ekspresję receptorów VEGFR-1 i 2. W badaniach *in*

*vitro* zaobserwowano, że pod wpływem VEGF limfocyty T zmniejszają produkcję kluczowego w odpowiedzi przeciwnowotworowej IFN- $\gamma$ , a zwiększają wydzielanie interleukiny 10 (IL-10), która hamuje aktywność i proliferację limfocytów T [46]. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu wydzielany przez komórki nowotworowe wiążąc się z VEGFR-1 na powierzchni limfocytów, indukuje chemotaksję i akumulację w guzie anergicznym komórek T, które w wyniku produkcji IL-10 nasilają dodatkowo proces immunosupresji [46].

### Bewacyzumab

Bewacyzumab (Avastin®) jest rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 neutralizującym wszystkie główne izoformy VEGF (m.in. VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>181</sub>, VEGF<sub>206</sub>), uniemożliwiając im połączenie z powierzchniowymi receptorami VEGFR [47]. Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem zawierającym 93% elementów ludzkiego przeciwciała i 7% mysiego. Rozpoznaje VEGF obecny w organizmie człowieka, zwierząt naczelnych i szczurów. Okres półtrwania tego przeciwciała wynosi 17–21 dni. Bewacyzumab powoduje regresję istniejącego unaczynienia guza, normalizację pozostałych naczyń, hamuje proces neoangiogenezy oraz poprzez zmniejszenie ciśnienia śródtkankowego poprawia penetrację leków [48–50]. Bewacyzumab, znosząc hamujący wpływ VEGF na różnicowanie monocytów do komórek DC, umożliwia dojrzewanie profesjonalnych komórek prezentujących antygen. Nie eliminuje on jednak całkowicie innych mechanizmów immunosupresji indukowanych przez guz nowotworowy [51]. Tolerancja bewacyzumabu jest bardzo dobra i w przypadku monoterapii nie zdefiniowano toksyczności limitującej dawkę. W związku z faktem, że do tej pory na świecie ponad 250 tys. chorych było leczonych bewacyzumabem, profil toksyczności tego leku jest doskonale znany i lekarze nie mają większych obaw związanych z jego stosowaniem. Po raz pierwszy bewacyzumab został zarejestrowany w 2004 r. przez *Food and Drug Administration* (FDA) do leczenia raka jelita grubego. Następnie zarejestrowano go do leczenia uogólnionego raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc. Pod koniec 2007 r. został zarejestrowany w Europie do leczenia zaawansowanego/uogólnionego RCC w skojarzeniu z IFN- $\alpha$ . Oczekuje się, że w 2009 r. zostanie zarejestrowany do leczenia nawrotowych gęjaków w skojarzeniu z irinotekaniem.

Badania kliniczne oceniające skuteczność bewacyzumabu u chorych na raka nerki prowadzono od 1998 r. W pierwszym badaniu II fazy (AVF0890) 116 chorych z przerzutowym jasnokomórkowym RCC, niekwalifikujących się lub niereagujących na immunoterapię randomizowano do 2 ramion: kontrolnego (bez leczenia), leczonego bewacyzumabem 3 mg/kg co 2 tyg. (q2w) oraz bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg (q2w). Badanie AVF0890 wykazało, że dawkę skuteczną klinicznie było 10 mg/kg bewacyzumabu q2w. Czas do progresji chorych otrzymujących tę dawkę był istotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej i tylko wśród tych chorych obserwowano częściowe odpowiedzi kliniczne. Długotrwała obserwacja chorych uczestniczących w badaniu AVF0890 wykazała, że u kilku chorych z grupy otrzymującej bewacyzumab w dawce 10 mg/kg obserwowano długotrwałe od-

powiedzi częściowe lub stabilizację choroby utrzymujące się ponad 4 lata. Jedynym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas długotrwałego stosowania bewacyzumabu była proteinuria. Generalnie, najczęstszymi objawami niepożądanymi u chorych otrzymujących bewacyzumab w monoterapii są nadciśnienie i proteinuria.

### Bewacyzumab + IFN

W latach 2004–2005 rozpoczęto badanie kliniczne III fazy AVOREN, które w ramach leczenia I linii oceniano skuteczność terapii skojarzonej IFN- $\alpha$  + bewacyzumab ze standardową terapią – IFN- $\alpha$  (+ placebo) u chorych z przerzutowym RCC [52]. W badaniu uczestniczyło 649 chorych poddanych nefrektomii, z rakiem nerki o histologii jasnokomórkowej lub z przewagą tej komponenty (> 50%). W obu ramionach IFN- $\alpha$  był podawany w dawce 9 MIU (milionów jednostek) 3 razy w tygodniu, a bewacyzumab w dawce 10 mg/kg q2w. Po 52 tyg. stosowanie IFN- $\alpha$  było przerywane, a chorzy z grupy badanej mogli kontynuować monoterapię bewacyzumabem. Badanie AVOREN wykazało, że skojarzenie IFN- $\alpha$  z bewacyzumabem istotnie wydłużyło czas do progresji (PFS) z 5,4 do 10,2 miesiąca ( $p = 0,0001$ ), odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych z 13% do 31% [52]. Czas całkowitego przeżycia (*overall survival* – OS) nie różnił się istotnie pomiędzy oboma ramionami, jednak mogło to być związane z faktem nieosiągnięcia mediany OS w ramieniu badanym, w ramieniu kontrolnym mediana OS wynosiła 19,8 mies. Bardzo ciekawe dane dostarczają wyniki analiz podgrup chorych uczestniczących w badaniu AVOREN. Stratyfikacja chorych w zależności od obecności czynników ryzyka wg MSKCC wykazała, że istotne wydłużenie PFS obserwowane było tylko u pacjentów należących do grupy dobrego lub pośredniego rokowania. Nie stwierdzano istotnych różnic w zakresie wydłużania PFS u chorych z jasnokomórkowym RCC [10,2 mies. (IFN + bev) vs 5,5 mies. (IFN) HR 0,64] w porównaniu z chorymi z guzem o mieszanej histologii (> 50% komponenty jasnokomórkowej) (5,7 vs 2,9 mies. HR 0,60). Terapia skojarzona zwiększała również odsetek odpowiedzi klinicznych u chorych z grupy dobrego (32 vs 11%) i pośredniego rokowania (36 vs 14%). W grupie złego rokowania odsetek obiektywnych odpowiedzi w obu ramionach był podobnie niski [10% (IFN + bev) vs 8% (IFN)].

Tolerancja leczenia skojarzonego w założonych dawkach była gorsza w porównaniu z IFN- $\alpha$  w monoterapii. Dodanie bewacyzumabu do IFN- $\alpha$  zwiększało wyraźnie częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 z 15% do 23%. Najczęstszymi objawami ubocznymi o nasileniu 3/4 były: nadciśnienie (7%), proteinuria (4%), krwawienie (3%) i epizody zakrzepowo-zatorowe (3%). W celu redukcji toksyczności terapii skojarzonej protokół badania AVOREN przewidywał możliwość redukcji dawki IFN- $\alpha$  z 9 MIU do 6 lub 3 MIU 3 razy w tygodniu. W ogólnej populacji chorych leczonych terapią skojarzoną PFS wynosił 10,2 mies., natomiast w podgrupie chorych otrzymujących niższą dawkę IFN- $\alpha$  PFS wynosił 12,4 mies. [53]. W podgrupie otrzymującej zredukowaną dawkę IFN- $\alpha$  w skojarzeniu z bewacyzumabem odsetek odpowiedzi i mediana trwania odpowiedzi były porównywalne z ogólną populacją chorych w ramieniu badanym (IFN- $\alpha$  + bewacyzumab).

Badanie CALGB90206 jest drugim badaniem III fazy oceniającym skuteczność IFN- $\alpha$  skojarzonego z bewacyzumabem w porównaniu z monoterapią IFN- $\alpha$  w I linii leczenia u chorych z przerzutowym, jasnokomórkowym RCC [54]. Do badania tego, zainicjowanego w 2003 r., zakwalifikowano 732 chorych, którzy otrzymywali leki w analogicznych dawkach jak w badaniu AVOREN, z tym, że w grupie otrzymującej IFN- $\alpha$  w monoterapii nie stosowano dodatkowo placebo. W odróżnieniu od badania AVOREN w obu ramionach 27% chorych nie było poddanych wcześniejszej nefrektomii. Mediana PFS w grupie leczonej IFN- $\alpha$  + bewacyzumab była istotnie dłuższa w porównaniu z grupą kontrolną – 8,5 vs 5,2 mies. ( $p < 0,0001$ ). Analiza podgrup wykazała, że najsilniejsze wydłużenie PFS obserwowano w grupie dobrego rokowania wg MSKCC (11,1 vs 5,7 mies.). W pośredniej grupie rokowniczej PFS wynosił (8,4 vs 5,3 mies.), a w grupie złego rokowania (3,3 vs 2,6 mies.). Badanie CALGB90206 dopuszczało redukcję dawki IFN- $\alpha$ , jednak brak jest w literaturze danych oceniających wpływ redukcji dawki na PFS w poszczególnych podgrupach. W badaniu tym terapia skojarzona indukowała również większy odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych 25 vs 13% ( $p < 0,0001$ ). Podobnie jak w badaniu AVOREN w ramieniu otrzymującym 2 leki obserwowano istotnie wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 – nadciśnienie (9 vs 0%), proteinuria (13 vs 0%), jądłowstręt (17 vs 8%), zmęczenie (35 vs 28%).

### Podsumowanie

Pod koniec lat 90. pojawiły się pierwsze doniesienia informujące o immunostymulującym działaniu przeciwciał ukierunkowanych przeciwko VEGF [55]. Jednak głównym mechanizmem działania wprowadzonego w następnych latach do praktyki klinicznej bewacyzumabu jest bez wątpienia hamowanie procesu neoangiogenezy nowotworowej. W przypadku takich nowotworów, jak niedrobnokomórkowy rak płuca, rak jelita grubego czy rak piersi, które nie są zaliczane do nowotworów immunogennych, korzystne działanie bewacyzumabu jest prawdopodobnie wyłącznie związane z jego działaniem antyangiogennym. Zupełnie inną sytuację można jednak zaobserwować w przypadku raka nerki, którego rozwój i progresja są związane z zaburzeniem mechanizmów odpowiedzi immunologicznej. Skojarzenie klasycznej immunoterapii (IFN- $\alpha$ ) z immunostymulującą terapią antyangiogenną (bewacyzumab) zdecydowanie zwiększyło efektywność kliniczną wyłączonej immunoterapii, umożliwiając istotne wydłużenie czasu do progresji chorych z przerzutowym RCC. Istotny efekt kliniczny, który był obserwowany wyłącznie u chorych z grupy dobrego i pośredniego rokowania, wynikał najprawdopodobniej z ograniczonej immunosupresji systemowej indukowanej przez nowotwór. U chorych z pojedynczymi ogniskami przerzutowymi, u których usunięto „immunologiczną czarną dziurę” (nefrektomia), relatywnie niewielka łączna masa guza ma ograniczoną możliwość indukcji totalnej immunosupresji systemowej. U takich chorych bewacyzumab, usuwając ważny czynnik immunosupresyjny produkowany przez nowotwór, ułatwia IFN- $\alpha$  aktywację odpowiedzi przeciwnowotworowej. Z kolei u chorych z uogólnionym RCC, u których występuje bardzo głęboka immunosupresja (grupa złego rokowania), nie obserwuje się żadnego efektu immunote-

rapii czy immunoterapii skojarzonej z bewacyzumabem. Tacy chorzy paradoksalnie odnoszą największą korzyść ze stosowania inhibitora mTOR (temsirolimus), który oprócz działania antyproliferacyjnego i antyangiogennego jest silnym lekiem immunosupresyjnym [35]. Porównując badania AVOREN i CALGB90206 (choć nie są to badania identycznie zaprojektowane), obserwuje się trochę niższą efektywność terapii skojarzonej w drugim badaniu, co może wynikać m.in. z faktu, iż chorzy w badaniu CALGB90206 nie musieli być poddani wcześniejszej nefrektomii. Synergistyczny efekt obu leków umożliwił również zredukowanie dawki IFN- $\alpha$ , co zdecydowanie poprawiało tolerancję leczenia przy utrzymaniu wysokiej efektywności klinicznej. W obu badaniach III fazy w ramionach analizowano po 290–350 chorych. W grupach badanych i kontrolnych całkowite odpowiedzi kliniczne obserwowane były rzadko – ok. 1% chorych. Z uwagi na relatywnie niewielkie populacje chorych autorzy nie analizowali częstotliwości występowania obiektywnych odpowiedzi klinicznych w zależności od rokowania (grupy ryzyka wg MSKCC). Wydaje się jednak bardzo prawdopodobne, że chorzy z grupy dobrego rokowania powinni mieć największe szanse na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi całkowitej, czyli w praktyce na wyleczenie w wyniku zastosowania immunoterapii. Najlepszym potwierdzeniem takiej hipotezy będzie badanie kliniczne oceniające skuteczności terapii bewacyzumab + IFN- $\alpha$  stosowanej w leczeniu uzupełniającym po nefrektomii u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem nerki.

Oprócz bewacyzumabu, działaniem immunostymulującym charakteryzuje się również sunitinib. W badaniach *in vivo* oraz *in vitro* wykazano, że sunitinib zmniejsza liczebność szpikowych komórek supresyjnych (MDSC) oraz komórek regulatorowych Treg u chorych na raka nerki [56, 57]. Sunitinib promuje również odpowiedź immunologiczną typu 1 w wyniku hamowania funkcji komórek Treg [58]. Niestety, w badaniu I fazy oceniającym bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej IFN- $\alpha$  + sunitinib wykazano bardzo wysoką toksyczność tej terapii, która zdecydowanie uniemożliwia kontynuowanie badań nad tą strategią [59].

Biorąc pod uwagę mechanizmy uciezki raka nerki spod kontroli immunologicznej oraz biologiczne efekty immunoterapii skojarzonej z terapią antyangiogenną, wydaje się, że skojarzenie bewacyzumabu z IFN- $\alpha$  jest optymalnym leczeniem I linii u chorych z uogólnionym RCC należących do grupy dobrego rokowania. Taka strategia o działaniu immunocytotoksycznym zwiększa bowiem szansę na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi całkowitych, które u chorych na raka nerki mogą oznaczać całkowite wyleczenie.

### Piśmiennictwo

- McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006; 33: 527-33.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Krajowy rejestr nowotworów. Centrum Onkologii, Instytut Onkologii, Warszawa 2005.
- Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1331-1334.

5. Ries LAG EM, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. In: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. Ries LAG, EM, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds). National Cancer Institute, Bethesda 2002.
6. Sulik M. Histopatologia raka nerki. *Urol Pol* 2001; 54: 104-8.
7. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006; 49: 798-805.
8. Linehan W. Genetic basis of renal cell carcinoma: disease-specific approaches to therapy. American Society of Clinical Oncology, Educational Book 2005; 362-367.
9. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995; 22: 42-60.
10. Hruschsky WJ, Murphy GP. Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. *J Surg Oncol* 1977; 9: 277-88.
11. Pizzocaro G, Piva L, Di Fronzo G, et al. Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 1987; 138: 1379-81.
12. Henriksson R, Nilsson S, Colleen S, et al. Survival in renal cell carcinoma—a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin 2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 1998; 77: 1311-7.
13. de Riese W, Goldenberg K, Allhoff E, et al. Metastatic renal cell carcinoma (RCC): spontaneous regression, long-term survival and late recurrence. *Int Urol Nephrol* 1991; 23: 13-25.
14. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-75.
15. Whang YE, Godley PA. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 213-6.
16. Kowalczyk D, Skorupski W, Kwias Z, Nowak J. Flow cytometric analysis of tumour-infiltrating lymphocytes in patients with renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1997; 80: 543-7.
17. Van den Hove LE, Van Gool SW, Van Poppel H, et al. Phenotype, cytokine production and cytolytic capacity of fresh (uncultured) tumour-infiltrating T lymphocytes in human renal cell carcinoma. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 501-9.
18. Bukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13: 801-10.
19. Colley WB. The treatment of malignant inoperable tumors with the mixed toxins of Erysipelas and Bacillus Prodigiosus. Weissenbruch, Brussels 1914.
20. Mastrangelo MJ, Berd D, Maguire HC, Jr. Current condition and prognosis of tumor immunotherapy: a second opinion. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 207-19.
21. Fisher RI, Rosenberg SA, Szoln M, Parkinson DR, Fyfe G. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 Suppl 1: S70-72.
22. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994; 271: 907-13.
23. Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinberg SM. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg* 1998; 228: 307-19.
24. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133-41.
25. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127-32.
26. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 2001; 6: 34-55.
27. Fossa SD. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27: 187-93.
28. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 14-7.
29. Small EJ, Weiss GR, Malik UK, et al. The treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with recombinant human gamma interferon. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 162-7.
30. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; (1): CD001425 (2005).
31. Parton M, Gore M, Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5584-92.
32. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071-6.
33. Nakajima T, Suzuki M, Ando S, et al. Spontaneous regression of bone metastasis from renal cell carcinoma; a case report. *BMC Cancer* 2006; 6: 11.
34. Thoroddsen A, Gudbjartsson T, Geirsson G, Agnarsson BA, Magnusson K. Spontaneous regression of pleural metastases after nephrectomy for renal cell carcinoma – a histologically verified case with nine-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 396-8.
35. Wyczolkowski M, Klima W, Bieda W, Walas K. Spontaneous regression of hepatic metastases after nephrectomy and metastasectomy of renal cell carcinoma. *Urol Int* 2001; 66: 119-20.
36. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1011-27.
37. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 359-71.
38. Kaelin WG, Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (2 Pt 2): 680s-684s.
39. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
40. Clauss M, Weich H, Breier G, et al. The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *J Biol Chem* 1996; 271: 17629-17634.
41. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 795-803.
42. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 263-74.
43. Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood* 1998; 92: 4150-66.
44. Oyama T, Ran S, Ishida T, et al. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells. *J Immunol* 1998; 160: 1224-32.
45. Marx J. Cancer immunology. Cancer's bulwark against immune attack: MDS cells. *Science* 2008; 319: 154-6.
46. Shin JY, Yoon IH, Kim JS, Kim B, Park CG. Vascular endothelial growth factor-induced chemotaxis and IL-10 from T cells. *Cell Immunol* 2009; 256: 72-8.
47. Kim KJ, Li B, Houck K, Winer J, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors* 1992; 7: 53-64.
48. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 2006; 116: 2610-21.
49. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593-99.
50. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10: 145-7.
51. Alfaro C, Suarez N, Gonzalez A, et al. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes. *Br J Cancer* 2009; 100: 1111-9.
52. 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.

53. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 8: 1470-6.
54. Rini B, 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.
55. Gabrilovich DI, Ishida T, Nadaf S, Ohm JE, Carbone DP. Antibodies to vascular endothelial growth factor enhance the efficacy of cancer immunotherapy by improving endogenous dendritic cell function. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2963-70.
56. Ko JS, Zea AH, Rini BI, et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2148-57.
57. Ozao-Choy J, Ma G, Kao J, et al. The novel role of tyrosine kinase inhibitor in the reversal of immune suppression and modulation of tumor microenvironment for immune-based cancer therapies. *Cancer Res* 2009; 69: 2514-22.
58. Finke JH, Rini B, Ireland J, et al. Sunitinib reverses type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6674-82.
59. Motzer RJ, Hudes G, Wilding G, Schwartz LH, Hariharan S, Kempin S, Fayyad R, Figlin RA. Phase I trial of sunitinib malate plus interferon-alpha for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2009; 7: 28-33.

**Adres do korespondencji**

dr hab. med. **Piotr J. Wysocki**  
Oddział Chemioterapii  
Wielkopolskie Centrum Onkologii  
ul. Garbary 15  
61-866 Poznań

