

# Czwarte Europejskie Międzynarodowe Sympozjum Raka Nerki

## 8–9 maja 2009 r., Berlin

*Fourth European International Kidney Cancer Symposium  
8–9 May 2009, Berlin*

Katarzyna Soter

Tegoroczne, Czwarte Europejskie Międzynarodowe Sympozjum Raka Nerki odbyło się w Berlinie, 8–9 maja. Spotkania te mają charakter edukacyjny, a jednym z ich kluczowych elementów jest ekspercki komentarz prezentowanych badań klinicznych.

Sesje tematyczne obejmowały zagadnienia dotyczące genetyki, immunologii, epidemiologii oraz – przede wszystkim – leczenia raka nerkowokomórkowego (*renal cell carcinoma* – RCC). Wielokrotnie podkreślano potrzebę ścisłej współpracy onkologów, urologów oraz osób nadzorujących programy badawcze.

Program konferencji podzielony był na 4 sesje zatytułowane:

- Biologiczna terapia celowana zaawansowanego raka nerki,
- Działania uboczne inhibitorów kinaz tyrozynowych,
- Rola leczenia chirurgicznego,
- Terapia objawowa.

### Biologiczna terapia celowana zaawansowanego raka nerki

Sesji tej przewodniczył Bernard Escudier, składała się ona z kilku części dotyczących:

- bewacyzumabu,
- temsirolimusu,
- sorafenibu,
- sunitinibu,
- innych aspektów terapii celowanej oraz nowych leków.

#### Bewacyzumab

Profesor Cezary Szczylik przypomniał na wstępie badanie AVF0890 (Yang i wsp.), w którym chorych niekwalifikujących się lub niereagujących na immunoterapię INF- $\alpha$  randomizowano do 3 ramion: kontrolnego – leczonego placebo, leczonego bewacyzumabem w dawce 3 mg/kg m.c. oraz w dawce 10 mg/kg m.c. w odstępach dwutygodniowych. Badanie wykazało wydłużenie czasu do progresji (PFS) oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi (RR) w ramieniu leczonym wyższą dawką.

Komentując europejskie badanie AVOREN, które oceniało skuteczność terapii skojarzonej bewacyzumab + INF- $\alpha$  w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC u chorych po nefrektomii, prof. Szczylik podkreślił, że skojarzenie obu

leków istotnie wydłużyło PFS z 5,4 do 10,2 mies. oraz zwiększyło odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych z 13% do 31%. W badaniu tym zaobserwowano ponadto trend w kierunku wydłużenia czasu całkowitego przeżycia (OS). Profesor Szczylik zwracał również uwagę na fakt, iż wydłużenie PFS stwierdzano u chorych należących do grup dobrego lub pośredniego rokowania wg MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Tolerancja leczenia skojarzonego była zadowalająca. Spośród objawów ubocznych (3., 4. stopień wg WHO) obserwowano: zmęczenie, nadciśnienie tętnicze, proteinurię i krwawienia. W trakcie sesji prof. Szczylik komentował również fakt, że redukcja dawki INF- $\alpha$  (z 9 MIU do 6 MIU lub 3 MIU 3 razy w tygodniu) mająca na celu ograniczenie działań ubocznych w żaden sposób nie pogorszyła efektu klinicznego terapii (odsetek odpowiedzi, PFS), co świadczy o ewidentnym efekcie synergistycznym obu leków.

#### Temsirolimus

Profesor Manuela Schmidinger przedstawiła wyniki badań III fazy (Motzer i wsp.), w którym wcześniej nieleczonych chorych z przerzutowym RCC należących do grupy złego rokowania wg MSKCC randomizowano do 3 ramion: temsirolimus (25 mg raz w tygodniu) vs temsirolimus + INF- $\alpha$  (15 mg raz w tygodniu + 3–6 MIU 3 razy w tygodniu vs INF- $\alpha$  (3–9 MIU 3 razy w tygodniu). Inhibitor mTOR w monoterapii okazał się najskuteczniejszy. Mediany OS wyniosły odpowiednio: 10,9 mies. vs 8,4 vs 7,3, mediany PFS: 3,8 mies. vs 3,7 vs 1,9. Na uwagę zasługuje aktywność leku w innych niż jasnokomórkowy typach RCC (Duchter i wsp.). Przypuszczać można, że nefrektomia nie wpływa na efekt działania leku.

Biorąc pod uwagę całkowity brak skuteczności immunoterapii ( $\pm$  bewacyzumab) u chorych z zaawansowanym RCC należących do grupy złego rokowania, warta podkreślenia jest skuteczność temsirolimusu właśnie w tej grupie chorych. Do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych podczas stosowania inhibitorów mTOR należą: mielosupresja, hiperglikemia, hiperlipidemia i zespół wyczerpania.

#### Sorafenib

W trakcie sesji poświęconej temu leкови prowadzonej przez Sergio Bracardę przedstawiono badanie (Escudier i wsp.) porównujące skuteczność sorafenibu z INF- $\alpha$

w pierwszym rzucie leczenia chorych z zaawansowanym RCC. Przedmiotem analizy był PFS, OS oraz RR. Badanie prowadzone było w dwóch etapach: chorzy leczeni INF- $\alpha$  w przypadku progresji choroby otrzymywali sorafenib w dawce standardowej (800 mg/dobę), natomiast u chorych w ramieniu z sorafenibem w dawce 800 mg/dobę w przypadku progresji podwajano dawkę inhibitora kinazy tyrozynowej (1600 mg/dobę). W badaniu tym wykazano, że podobną skuteczność obu badanych leków w zakresie PFS, przy lepszej tolerancji oraz wyższym odsetku odpowiedzi (79 vs 69%) w ramieniu leczonym sorafenibem. Dodatkowo wykazano, że podwojenie dawki leku w momencie progresji umożliwia czasowe uzyskanie stabilizacji choroby (mediana wynosiła 3,6 mies.).

W sesji poświęconej sorafenibowi przedstawiono także wyniki badań retrospektywnych i prospektywnych oceniające skuteczność leczenia sekwencyjnego z zastosowaniem sorafenibu vs sunitinibu, z procedurą *crossover* po progresji. W ramieniu z sorafenibem w pierwszej linii leczenia wykazano istotne wydłużenie PFS: o 9,6 mies. (Dudek i wsp.); 7,5 mies. (Choueiri i wsp.) lub 2,8 mies. (Sablin i wsp.) w porównaniu z sunitinibem w pierwszej linii. Podczas dyskusji podkreślano, że niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań prospektywnych porównujących skuteczność zastosowanych leków, ich optymalnego dawkowania i sekwencji.

### Sunitinib

W sesji poświęconej temu leкови prof. Martin Gore przedstawił wyniki wcześniejszego badania (Motzer i wsp.) porównującego leczenie INF- $\alpha$  i sunitinibem w pierwszej linii u chorych z uogólnionym RCC. W badaniu tym autorzy wykazali utrzymującą się korzyść z leczenia sunitinibem w odniesieniu do PFS (11 vs 5 mies.). Korzyści te stwierdzono w każdej grupie prognostycznej. Zanotowano natomiast istotne ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, zespołu zmęczenia, zespołu ręka-stop. Przedstawiono również badanie II fazy (Motzer i wsp.) z sunitinibem po niepowodzeniu immunoterapii, potwierdzając jego skuteczność w leczeniu drugiej linii.

Sunitinib charakteryzuje się działaniem immunostymulującym, zmniejsza liczebność szpikowych komórek supresyjnych oraz komórek T regulatorowych (Treg) u chorych na raka nerki. Właściwości te próbowano wykorzystać w badaniu z INF- $\alpha$  w terapii skojarzonej, jednak bardzo wysoka toksyczność uniemożliwia kontynuację badań w tym połączeniu.

### Terapia kombinowana, sekwencyjna, nowe leki, oporność na leki

Prowadzący, Ronald Bukowski, Cora Sternberg i Alain Ravaud, zwrócili uwagę, że ze względu na wciąż niezadowalające efekty leczenia zaawansowanego RCC podejmuje się próby poprawy jego skuteczności, przełamania oporności poprzez kojarzenie leków, sekwencyjną podaż oraz modyfikację dawek. Połączenie leków może odbywać się m.in. poprzez blokadę szlaku sygnałowego na różnych poziomach (kojarzenie pionowe) lub hamowaniu odmiennych szlaków przekazu sygnału (kojarzenie poziome). Aktualnie prowadzone badania kliniczne obejmują m.in.: temsirolimus + su-

nitinib, bewacyzumab + sunitinib, sorafenib + bewacyzumab, temsirolimus + bewacyzumab, sorafenib + ewerolimus, sorafenib + AMG 368 (inhibitor Tie-2). Nie ma standardów postępowania u chorych na RCC opornego na określoną terapię celowaną. Aktualnie trwają badania dotyczące optymalnej sekwencji, momentu zmiany terapii. Przedstawiono badania II/III fazy obrazujące zastosowanie sunitinibu przy oporności na bewacyzumab (Rini i wsp.), aktytynibu przy oporności na sorafenib (Rini i wsp.), sorafenibu przy oporności na sunitinib, bewacyzumab (Shepard i wsp.), ewerolimusu przy oporności na TKI (inhibitory kinazy tyrozynowej) (Motzer i wsp.). Badania te wymagają dalszej oceny i precyzyjnej kwalifikacji chorych, jednakże wstępne dane potwierdzają uzyskiwanie wyraźnych korzyści klinicznych u chorych leczonych sekwencyjnie.

W kolejnych wykładach zaprezentowano aktualne, obiecujące doniesienia o nowych lekach. Lekach o potencjalnym znaczeniu dla postaci jasnokomórkowej: wielokierunkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (pazopanib, aksitinib, AV-951), inhibitory Tie-2 (AMG 386), oraz dla postaci brodawkowatej: inhibitory c-Met (XL880, ARQ 197, AMG 102).

### Działania uboczne inhibitorów kinaz tyrozynowych

Dużym zainteresowaniem cieszyła się sesja poświęcona problemom związanym z działaniami ubocznymi inhibitorów kinaz tyrozynowych (przewodniczący Martin Gore). Zaprezentowano m.in. powikłania endokrynologiczne (Ronald Bukowski), kardiologiczne (Sebastian Szmít), dermatologiczne (Jean-Philippe Arnault), gastrologiczne (Joaquim Beck). Wśród powikłań endokrynologicznych zwrócono uwagę na niedoczynność tarczycy u pacjentów leczonych sunitinibem. W badaniach prospektywnych i retrospektywnych (Rini i wsp., Wolter i wsp.) samo zwiększenie stężenia TSH występowało u 40% chorych, niedoczynność tarczycy (sub)kliniczna u 29%. Czas pojawienia się zaburzeń wynosił 12–50 tyg. od rozpoczęcia leczenia. Dla porównania w przypadku terapii sorafenibem zwiększenie stężenia TSH zanotowano u 18%, niedoczynność u 5%. Nadczynność tarczycy występuje z mniejszą częstotliwością. Mechanizm rozwoju niedoczynności jest nadal słabo zdefiniowany, pod uwagę bierze się antyangiogeny wpływ na układ naczyniowy tarczycy, wykazujący ekspresję VEGFR-2 i VEGFR-3 także bezpośredni wpływ destrukcyjny na komórki tarczycy. Zaleca się oznaczenie stężenia TSH, fT4 przed rozpoczęciem terapii i monitorowanie tych parametrów w czasie jej trwania (co 28 dni przez pierwsze 4 cykle, następnie w zależności od stężenia hormonów). U chorych z potwierdzoną niedoczynnością tarczycy substytucyjne leczenie hormonalne wpływa na poprawę tolerancji leczenia celowanego. Zwrócono uwagę, iż nie wykazano zależności między zaburzeniami w czynności tarczycy a wynikami leczenia przeciwnowotworowego.

Złożony mechanizm leków terapii celowanej stwarza także duże ryzyko kardiotoksyczności, poprzez m.in. blokowanie szlaków angiogenezy (hamowanie aktywności VEGFR) dochodzi do uszkodzenia śródbłonna, komórek mięśnia sercowego, czego efektem jest upośledzenie mechanizmów oddychania wewnątrzkomórkowego i nasilenie apoptozy. Procesy te skutkują rozwojem nadciśnienia tętniczego, zaburzeń krzepnięcia i uszkodzeniem mięśnia sercowego, co

sprzyja pojawieniu się dysfunkcji skurczowej, objawowej niewydolności serca, a nawet zgonu sercowego. U chorych leczonych sunitinibem nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 24%, zaburzenia funkcji skurczowej u 10%, natomiast u osób otrzymujących sorafenib zanotowano je u 17% (Bhujani i wsp.). Dlatego w czasie sesji wielokrotnie podkreślano, jak istotna jest diagnostyka powikłań. Obecnie standardem jest badanie echokardiograficzne. Wzrasta również znaczenie oznaczeń biochemicznych – troponin jako markera martwicy mięśnia sercowego oraz peptydów natriuretycznych (wykorzystywanych w algorytmach rozpoznania niewydolności serca). Ponadto, w działaniach prewencyjnych ważna jest racjonalna kwalifikacja do leczenia celowanego, kardioprotekcja farmakologiczna (udowodniono działanie np. inhibitorów konwertazy angiotensyny). Leczenie rozpoznanej choroby serca powinno być prowadzone zgodnie z obowiązującymi standardami kardiologicznymi. Z uwagi na możliwość wydłużenia odcinka QT po zastosowaniu sunitinibu, zwrócono uwagę na zakaz łączenia tego leku z preparatami wywołującymi taką samą zmianę w elektrokardiogramie (np. sotalol). Nasilenie tego działania może spowodować groźną dla życia arytmie komorową.

Do najczęstszych objawów dermatologicznych po zastosowaniu TKI należą: wybroczyny pod paznokciowe (u 30% chorych), wykwity skórne (u 27%), zespół ręka-stopa (u 26%) (Autier i wsp.). Do charakterystycznych objawów wywołanych przez sorafenib zalicza się nasilony zespół ręka-stopa, tyśnienie lub skręcanie włosów, czerwone zabarwienie skóry twarzy. W przypadku sunitinibu zwraca uwagę żółte zabarwienie skóry i depigmentacja włosów. W leczeniu objawowym podkreślano rolę pielęgnacji skóry, ćwiczeń fizycznych i rehabilitacji. Prowadzi się badania nad efektem prewencyjnym inhibitorów COX2, retinoidów.

### Rola leczenia chirurgicznego

W sesjach pod przewodnictwem Geralda Mickischa i Joaquina Bellmunta dominowały zagadnienia chirurgiczne. Omówiono rolę chirurgii w chorobie zlokalizowanej, lokalnie zaawansowanej i przerzutowej. Podstawowym zabiegiem jest nadal radykalna nefrektomia metodą otwartą. Operacje laparoskopowe mogą być alternatywą w doświadczonych ośrodkach. Zwrócono uwagę, że przy tym sposobie leczenia usunięta nerka zostaje rozkawałkowana w otoczkę, co powoduje niemożność oceny cechy T. Leczenie oszczędzające tkankę nerki metodą otwartą (*nephron-sparing surgery* – NSS) jest standardem m.in. przy guzach do 4 cm, jedynej lub jedynej czynnej nerki. Laparoskopowe metody NSS wymagają przeprowadzenia wieloośrodkowych badań porównujących osiągane wyniki. Znaczenie limfadenektomii dla przeżycia chorych jest nadal niejednoznaczne. Badanie z randomizacją EORTC III fazy powinno wnieść tutaj nowe informacje. W dalszej części sesji podjęto próbę określenia miejsca dla technik małoinwazyjnych wykorzystujących fale radiowe (*radiofrequency ablation* – RFA), fale ultradźwiękowe (*high-intensity focused ultrasound ablation* – HIFU), krioablację czy laseroterapię. Metody te można rozważyć u chorych z dużym ryzykiem operacyjnym, małymi guzami. Zwrócono uwagę na zalety krioablacji (metoda łatwa do monitorowania, całkowite zniszczenie oznaczone-

go obszaru, mniejszy ból i uszkodzenie tkanek zdrowych), co w porównaniu z RFA przemawia na korzyść pierwszego sposobu leczenia. W chorobie zaawansowanej przy istniejących objawach lub przed rozpoczęciem leczenia systemowego należy rozważyć nefrektomię cytoredukcyjną. Guz pierwotny stanowi najważniejsze źródło immunosupresji. Przedstawiono wcześniejsze badania oceniające wpływ nefrektomii poprzedzającej immunoterapię INF- $\alpha$  vs INF- $\alpha$  na OS. Wykazano, iż zwiększa ona skuteczność immunoterapii, wydłuża OS o 3 mies. (Flanigen i wsp.). Zaprezentowano próby wykorzystania RFA w przerzutach do płuc. Metoda ta wymaga dalszego potwierdzenia. W kolejnych wykładach zwrócono uwagę, jak ważnym elementem w postępowaniu chirurgicznym jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego celem zobrazowania zajęcia naczyń żylnych. Należy pamiętać, iż odseparowanie guza od naczyń żylnych jest jednym z ważniejszych czynników rokowniczych.

### Terapia objawowa

W ramach sesji poświęconej opiece paliatywnej (przewodnicząca Cora Sternberg, referaty: Patric Stone, Galina Velikova) podkreślono znaczenie alternatywnych opioidów doustnych i ich wysoką skuteczność (oksykodon, oksykodon/nalokson). Zwrócono uwagę na często występujący i zarazem często pomijany – zespół zmęczenia. Zespół ten stwierdzany jest u ok. 70% chorych w 3., 4. stopniu, jest związany z leczeniem przeciwnowotworowym, ale także z chorobą nowotworową. Zwykle występuje po 2 tyg. leczenia i ustępuje w czasie dwutygodniowej przerwy, co potwierdza przydatność schematu dawkowania przerywanego.

### Podsumowanie

Tegoroczna konferencja KCA w Berlinie była bardzo potrzebnym podsumowaniem zmian, jakie zaszły w terapii raka nerki na przestrzeni ostatnich kilku lat. Różne aspekty dotyczące nowych terapii celowanych w leczeniu raka nerki prezentowano z perspektywy ośrodków europejskich. Spowodowało to, że wnioski i zalecenia prezentowane na tej konferencji mogą być bezpośrednio zaszczepione również w polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem chorych na raka nerki.

### Adres do korespondencji

lek. Katarzyna Soter

Klinika Chorób Wewnętrznych 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką  
ul. Weigla 5  
50-891 Wrocław  
e-mail: kasia.soter@interia.pl