

Preparat chrząstki w terapii nowotworów budzą cały czas ogromną nadzieję. Koronnym argumentem miało być twierdzenie, że u rekinów, z których najczęściej pozyskiwane są preparaty chrząstki, nie stwierdza się nowotworów. Niestety, rejestry nowotworów u zwierząt niższych nie potwierdzają tych wiadomości. Istnieje wiele preparatów rozprowadzanych przez przemysł parafarmaceutyczny. Nieumiejtnie stosowane stanowią potencjalne zagrożenie. Najlepiej przetestowanym produktem jest Neovastat (AE-941) firmy Aeterna-Zentaris. Udowodniony mechanizm działania tego leku to hamowanie metaloproteinazy 2, 9, 12, blokowanie receptora waskularnego endotelialnego czynnika wzrostu, indukowanie apoptozy w komórkach endotelium, stymulacja aktywności enzymatycznej tkankowego aktywatora plazminogenu. Jest to produkt otrzymywany z ultrafiltracji płynnej chrząstki rekina, przechowywany w postaci zamrożonej. Przeprowadzono badania III fazy w terapii opornego na immunoterapię przerzutowego raka nerki. Jedyne grupa pacjentów z jednym zajęтым narządem, z ECOG0 oraz z histologicznie potwierdzonym rakiem jasnokomórkowym nerki uzyskała przedłużenie przeżycia (średnie przeżycie 947 dni vs 457 dni $p=0,046$). Nie przyniosły one oczekiwanych rezultatów, ale wydaje się, że lek ten może znaleźć miejsce w wyselekcjonowanych przypadkach terapii raka nerki. Najczęstszym objawem ubocznym w grupie AE-9421 było: zaparcie (22,4 proc. vs 16,1 proc.) i bóle stawowe (19,1 proc. vs 11,4 proc.). Za działania uboczne związane z lekiem badacze uważali w grupie AE-941 nudności (15,1 proc.), wymioty (9,2 proc.) oraz zmęczenie (5,9 proc.). Dla grupy placebo były to również nudności (15,4 proc.), wymioty (8,7 proc.), zaparcia (6,0 proc.). Niestety, producent nie zdecydował się na kontynuację próby. Lek ten mógłby stanowić cenne uzupełnienie stosowanej obecnie terapii.

Słowa kluczowe: rak nerki, chrząstka rekina, terapia antyangienna.

Preparaty chrząstki w terapii raka nerki

Cartilage in therapy of renal cell cancer

Paweł Nurzyński, Jakub Żołnierek, Jan Korniluk,
Sylvia Oborska, Cezary Szczylik

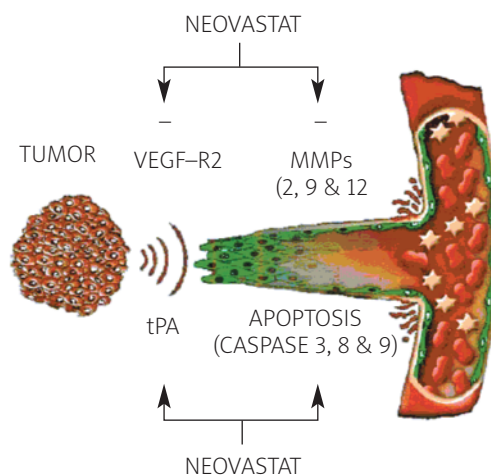
Klinika Onkologii, CSK WIM w Warszawie

Wstęp

Preparaty chrząstki w terapii nowotworów budzą cały czas ogromną nadzieję. Koronnym argumentem miało być twierdzenie, że u rekinów, z których najczęściej pozyskiwane są preparaty chrząstki, nie stwierdza się nowotworów. Niestety, rejestry nowotworów zwierząt niższych nie potwierdzają tych wiadomości [1]. Ryby te chorują na nowotwory. Ogromny rozwój przemysłu parafarmaceutycznego i zyski z nim związane mogą doprowadzić do gwałtownego spadku populacji tych, może mało sympatycznych, acz jednak pożytecznych zwierząt i zachwiać równowagę biologiczną oceanów. Na liście zagrożonych zwierząt jest rekin błękitny, grenlandzki i wiele innych gatunków. Niekontrolowane przyjmowanie niesprawdzonych preparatów może doprowadzić do hiperkalcemii, tak często spotykanej u pacjentów z chorobą nowotworową [2].

Najlepiej przetestowanym produktem z chrząstki rekina jest Neovastat (AE-941) firmy Aeterna-Zentaris. Jest to produkt otrzymywany z ultrafiltracji płynnej chrząstki rekina, przechowywany w postaci zamrożonej. Przeprowadzono badania III fazy w terapii opornego na immunoterapię przerzutowego raka nerki [3, 4]. Nie przyniosły one oczekiwanych rezultatów, ale wydaje się, że lek ten może znaleźć miejsce w wyselekcjonowanych przypadkach terapii tego nowotworu. W badaniach przedklinicznych stwierdzono następujące punkty uchwytu tego preparatu [5]:

- hamuje metaloproteinazy 2, 9, 12 (MMPs),
- blokuje receptor waskularnego endotelialnego czynnika wzrostu (VEGF),
- indukuje apoptozę w komórkach endotelium (kaspaza 3, 8, 9),
- stymuluje aktywność enzymatyczną tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA),



Ryc. 1. Mechanizm działania Neovastatu (AE-941) [5]
Fig. 1. Mechanism of action Neovastat

Shark cartilage is big hope for patients with advanced cancer. An alleged lack of cancer in sharks constitutes a key justification for its use.

Herein, both malignant and benign neoplasms of sharks and their relatives are described, including previously unreported cases from the Registry of Tumors in Lower Animals, and two sharks with two cancers each. Lack of control of using nutritional supplements caused hypercalcemia. Neovastat (AE-941) is product of Aetarna Zentaris which tested in phase III trial in metastatic renal cell carcinoma patients refractory to immunotherapy. Comparison of the survival times between the AE-941 and placebo study drug groups did not show an overall difference (median 379 days versus 376 days, $p = 0.505$) in 305 metastatic renal cell carcinoma patients. More specifically, for the stratum Metastasis in one organ – ECOG 0, the median survival time was longer in the AE-941 group, compared with the placebo group, but not statistically significant ($p = 0.068$). Based on post-study exploratory analysis of a small subgroup of patients with only one metastatic site, ECOG = 0 and clear cell histology a survival benefit of AE-941 over placebo was observed. The following adverse events were reported more frequently in the A-941 group (by more than 5%) than in the placebo group: constipation (22.4% versus 16.1%, respectively) and arthralgia (19.1% versus 11.4%, respectively).

Key words: renal cell carcinoma, shark cartilage, antiangiogenic therapy.

- powstrzymuje komórki endothelium przed proliferacją i tworzeniem nowych naczyń – proces tubulogenezy.

Metodyka badania

Do randomizowanego badania III fazy z *placebo* i podwójnie ślepą próbą byli kwalifikowani chorzy z przerzutowym rakiem nerki opornym na immunoterapię. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od liczby zajętych organów (1 lub >1) oraz stanu ogólnego wg ECOG (0 lub 1). Odpowiedź była oceniana co 8 tyg. przez 24 tyg., a następnie co 12 tyg. Oceniano jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Pacjent był wyłączany z badania w przypadku progresji. Jeżeli do progresji doszło w 8. tyg., mógł pozostać w badaniu po decyzji badacza. Zrandomizowanych zostało 301 pacjentów (152 w grupie AE-941 i 149 w grupie *placebo*).

Podstawowe kryteria włączenia to:

- histologicznie potwierdzony jasnokomórkowy rak nerki,
- mierzalna i możliwa do oceny choroba przerzutowa,
- potwierdzona progresja choroby po immunoterapii w ciągu 16 tyg.,
- co najmniej miesiąc od zakończenia terapii, ale nie dłużej niż 8 mies.

Lek był przyjmowany doustnie, 2 razy dziennie, na czczo, pół godz. przed posiłkiem lub 2 godz. po posiłku.

Oceniane były całkowite przeżycia oraz czas do progresji, jednoroczny współczynnik przeżycia, odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz jakość życia.

W analizie statystyczne posłużono się metodą *intent-to-treat* (ITT). Analiza została przeprowadzona za pomocą dwustronnego testu na poziomie znamienności 0,05 dla pierwotnych punktów końcowych, dla wtórnych zastosowano procedurę Hochberga.

2-letnie krzywe przeżycia porównano za pomocą testu *log-rank*, używając metody Kaplan-Meiera. Funkcji regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa użyto do oceny wpływu na przeżycie czynników stratyfikujących oraz ważnych czynników prognostycznych. Analiza jakości życia została przeprowadzona wg analizy pola pod krzywą (AUC) skali *EORTC Global Health Status*.

Całkowite średnie przeżycie dla obu grup było dłuższe niż rok (12,5 mies.). Dla grupy z *placebo* średnie przeżycie było dłuższe niż zakładane (8 mies.). Czasy przeżycia w grupie z AE-941 i *placebo* nie różniły się od siebie (media na 379 vs 376 dni, $p=0,505$).

Dla grupy pacjentów z ECOG 0 średnie przeżycie było dłuższe w ramieniu z AE-941 niż w ramieniu z *placebo*, ale bez istotności statystycznej ($p=0,068$). Z drugiej strony, dla grup pacjentów z zajęciem więcej niż jednym narządem oraz ECOG 0 i z jednym zajęciem narządem i ECOG 0 średnie przeżycie było dłuższe dla pacjentów ramienia z *placebo* niż AE-941 ($p=0,494$ oraz $p=0,388$).

W grupie pacjentów z przerzutami w jednym narządzie i ECOG 0 z histologicznie potwierdzonym rakiem jasnokomórkowym nerki (AE-941=21 pacjentów, *placebo*=17) stwierdzono dłuższy średni czas przeżycia w pierwszej grupie (947 dni) w porównaniu do drugiej grupy (457 dni). Była to różnica znamienna statystycznie ($p=0,046$), ale mała liczba obserwacji nie pozwalała na wysnucie wiążących wniosków.

Średnie przeżycie u pacjentów jedynie z przerzutami do płuc było dłuższe dla grupy AE-941 niż dla grupy *placebo* (521 dni i odpowiednio 446), ale nie była to różnica znamienna statystycznie ($p=0,253$). Analizy wg modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa użyto do oceny 229 pacjentów. Najsilniejszymi czynnikami predykcyjnymi przeżycia były wyjściowa obecność przerzutów w płucach, czas od diagnozy do pojawienia się przerzutów poniżej 12 mies., wyjściowe OB >100 mm/hr. Obecność przerzutów w płucach wiązała się z 30-proc. zmniejszeniem ryzyka, krótki czas od diagnozy do pojawienia się prze-

Tab. 1. Całkowite przeżycie pacjentów (populacja ITT)**Table 1.** Overall patient survival based on life-table estimates – ITT Population

Statystyka	AE-941 (N=153)	Placebo (N=152)	Poziom p ^a
mediana (dni) ^b	379	376	
liczba zdarzeń n (proc.)	116 (75,8)	122 (80,3)	
liczba uciętych n (proc.)	37 (24,2)	30 (19,7)	
poziom p dla stratyfikowanego testu <i>log-rank</i>	–	–	0,505
poziom p dla niestratyfikowanego testu <i>log-rank</i>	–	–	0,478

^apoziom p z testu *log-rank* dla różnicy w przeżyciu między obiema grupami^bdane opracowane na podstawie metody Kaplan-Meiera

rzutów był związany z 81-proc. wzrostem ryzyka (CI 29-154 proc.), wyjściowe OB >100 mm/hr było związane z 103-proc. wzrostem ryzyka (CI 29–216 proc.).

Pacjenci z grupy AE-941 odnieśli niewielki zysk z zastosowania leku, zmniejszone ryzyko 9–10 proc. w porównaniu do *placebo* (niezamienny statystycznie p=0,518). Podział na poszczególne grupy w tym badaniu nie miał wpływu na przeżycie. Jednoroczne przeżycie było podobne – 52,9 vs 51,3 proc. (p=0,547) i korespondowało ze średnim przeżyciem – 13 mies.

Czas do progresji był podobny w obu grupach (AE-941 58 dni vs *placebo* 57 dni p=0,274).

Jedynie u 3 pacjentów zanotowano odpowiedź (całkowitą lub częściową). Z tych trzech, dwóch było w grupie *placebo* (częściowa odpowiedź trwająca 2 lata i 75 dni i całkowita odpowiedź trwająca 231 dni), jeden chory z grupy AE-941 osiągnął częściową odpowiedź trwającą 202 dni. Nie było różnicy w analizie jakości życia pomiędzy obiema grupami.

Ocena bezpieczeństwa

Średni czas udziału w badaniu dla grupy AE-941 wynosił 231 dni i 225 dni dla grupy *placebo*.

Najczęstszymi objawami ubocznymi były zmęczenie (28,9 proc. w grupie AE-941 i 25,5 proc. w grupie *placebo*), nudności (26,3 proc. vs 25,5 proc.), kaszel (23 proc. vs 23,5 proc.). Najczęstszym objawem ubocznym w grupie AE-941 było zaparcie (22,4 proc. vs 16,1 proc.) i ból stawowe (19,1 proc. vs 11,4 proc.).

Za działania uboczne związane z lekiem badacze uważali w grupie AE-941 nudności (15,1 proc.), wymioty (9,2 proc.) oraz zmęczenie (5,9 proc.). Dla grupy *placebo* były to również nudności (15,4 proc.), wymioty (8,7 proc.), zaparcia (6,0 proc.).

Najczęstszą przyczyną śmierci była progresja procesu chorobowego (87,5 proc. w grupie AE-941 i 84 proc. w grupie *placebo*). Zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do śmierci, było raportowane w 5 przypadkach na 152 (3,3 proc.) w grupie AE-941 i 14 przypadkach na 149 (9,4 proc.) w grupie *placebo*. Oprócz jednego przypadku w grupie *placebo* – udaru krwotocznego, żadne z tych zdarzeń nie było w ocenie badaczy związane z lekiem. Zanotowano 27 poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie AE-941 i 33 w grupie *placebo*. Tylko jedno zdarzenie – niewydolność krążenia w grupie AE-941 oraz 3 zdarzenia w grupie *placebo*: duszność, udar krwotoczny i neuropatia obwodowa mogły mieć związek z lekiem. Zanotowano również w grupie z AE-941 – zatorowość, a grupie z *placebo* zapalenie płuc.

63 pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Jedynie 4 pacjentów z grupy AE-941 i 7 z grupy *placebo* przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych związanych z lekiem. U 63 ze 152 pacjentów grupy AE-941 stwierdzono 3. lub 4. stopień toksyczności wg CTC, a w drugiej grupie u 71 ze 149 (47,7 proc.).

Podsumowanie

Porównanie czasów przeżycia w obu grupach nie wykazuje różnicy (mediana 379 dni vs 376 dni p=0,505). W ana-

Tab. 2. Całkowite przeżycie pacjentów opracowane na podstawie tabel przeżyć z podziałem na grupy – populacja ITT (badanie AE-RC-99-02)**Table 2.** Overall patient survival based on life-table estimates by stratum – ITT Population

Grupa	Dane statystyczne	AE-941	Placebo	Poziom p ^a
1 organ z przerzutami, ECOG 0	liczba pacjentów mediana (dni) ^b	24 799	28 417	0,068
>1 organ z przerzutami, ECOG 0	liczba pacjentów mediana (dni) ^b	58 414	53 495	0,494
1 organ z przerzutami, ECOG 1	liczba pacjentów mediana (dni) ^b	14 487	6 751	0,388
>1 organ z przerzutami, ECOG 1	liczba pacjentów mediana (dni) ^b	57 254	68 224	0,941

^apoziom p z testu *log-rank* dla różnicy w przeżyciu między grupami^bdane opracowane na podstawie metody Kaplana-Meiera

lizie grupowej (liczba organów zajętych przez przerzuty, stan ogólny wg ECOG) średnie całkowite przeżycie wykazuje dużą heterogenność, podobnie nie obserwowano różnicy w czasie do progresji (58 dni vs 57 dni $p=0,0274$), jedno-rocznym przeżyciu (52,9 vs 51,3 proc. $p=0,574$), współczynniku odpowiedzi (0,65 proc. vs 1,3 proc.) oraz jakości życia. Jedynie grupa pacjentów z jednym zajęтым narządem, z ECOG 0 oraz z histologicznie potwierdzonym rakiem jasnokomórkowym nerki uzyskała przedłużenie przeżycia (średnie przeżycie 947 dni vs 457 dni $p=0,046$). Wśród działań ubocznych jedynie zaparcia (22,4 proc. vs 16,1 proc.) oraz bóle stawowe (19,1 proc. vs 11,4 proc.) były raportowane częściej w grupie z AE-941 niż w *placebo*. Pomimo stwierdzenia w badaniu, że lek ten może przynieść korzyść chorym z rakiem jasnokomórkowym nerki, firma wycofała się z testowania leku w tym wskazaniu i obecnie jedynym toczącym się badaniem jest próba w niedrobnokomórkowym raku płuca. Wydaje się, że u pewnej grupy pacjentów z przerzutowym rakiem nerki lek ten może być wartościowym uzupełnieniem już stosowanych metod ze względu na dobrą tolerancję leczenia i niewielką liczbę objawów ubocznych, nawet przy długotrwałym stosowaniu.

Piśmiennictwo

1. Ostrander GK, Cheng KC, Wolf JC, Wolfe MJ. Shark cartilage, cancer and the growing threat of pseudoscience. *Cancer Res* 2004; 64 (23): 8485-91. Errata w: *Cancer Res* 2005; 65 (1): 374.
2. Lagman R, Walsh D. Dangerous nutrition? Calcium, vitamin D, and shark cartilage nutritional supplements and cancer-related hypercalcemia. *Support Care Cancer* 2003; 11 (4): 232-5. Epub 2003 Jan 15. Komentarz w: *Support Care Cancer* 2003; 11 (4): 197-8.
3. Synopsis badania AERC 9902 19. Feb. 2004 Aeterna Zentaris.
4. Escudier B, Venner P, Bukowski R, Szczylik C, et al. Phase III trial of neovastat in metastatic renal cell carcinoma patent refractory to immunotherapy. *Proc of ASCO Vol. 22, 2003; Abst. 844.*
5. Strona internetowa: www.aeternazentaris.com

Adres do korespondencji

dr med. Paweł Nurzyński
Klinika Onkologii
CSK WIM
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa