

Ze względu na oporność przerzutowego raka nerki na konwencjonalne metody leczenia trwają poszukiwania nowych leków. Immunoterapia, bazująca na interferonie alfa, uznawana za nieformalny standard postępowania w leczeniu systemowym choroby uogólnionej nie satysfakcjonuje pacjentów ani prowadzących terapię lekarzy. Dzięki żmudnym badaniom i zastosowaniu nowoczesnych technik biologii molekularnej ustalono, że dużą 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. Stały się one nowym celem terapeutycznym. Wydaje się, że w niedługiej przyszłości stanowiąc będą alternatywę dla cytokin, a w przypadku niepowodzenia immunoterapii na nich opierać się będzie leczenie II rzutu. Najlepiej poznanymi i najbardziej zaawansowanymi w procesie badań klinicznych są CCI-771 (temsirolimus), Avastin (bevacizumab), BAY 43-9006 (sorafenib) i SU 011248 (sunitinib). Dwa ostatnie są już zarejestrowane do leczenia chorych na raka nerki. Praca jest krótkim przeglądem literatury dotyczącej tych preparatów ze szczególnym uwzględnieniem doświadczeń klinicznych.

Słowa kluczowe: rak nerki, terapia celowana, inhibitor kinazy tyrozynowej, VEGF.

Nowe leki stosowane w leczeniu przerzutowego raka nerki

New agents in treatment of metastatic renal cell carcinoma

Jakub Żołnierz, Paweł Nurzyński, Piotr Rzepecki

Klinika Onkologii, CSK MON WIM, Warszawa

Wstęp

Rak nerki jest nowotworem opornym na konwencjonalne metody leczenia. Do niedawna jedyną metodą terapii przerzutowego raka nerki, przynoszącą jakiegokolwiek korzyści kliniczne, była immunoterapia lub chemioimmunoterapia oparta na cytokinach. Pomimo długoletniej praktyki ich stosowania, rola tych substancji w terapii raka nerki była i jest wciąż dyskutowana. Dzieje się tak przede wszystkim ze względu na niezadowalające wyniki terapeutyczne i brak ewidentnego wpływu takiego postępowania na przeżycie chorych poddanych leczeniu. Odsetek odnotowanych odpowiedzi obiektywnych zwykle zawiera się w przedziale 10–20%, a średni całkowity czas przeżycia chorych reagujących na leczenie wydłuża się o ok. 4 mies. [1–3]. Biorąc pod uwagę określoną toksyczność i relatywnie wysokie koszty terapii, nie jest ona podejmowana chętnie – nie spełnia warunków, jakie stawia się leczeniu paliatywnemu. W tej sytuacji duży wysiłek włożono w poszukiwanie nowych, potencjalnie skutecznych, a przy tym dobrze tolerowanych leków. Efektem żmudnych badań i owocem ogromnych nakładów finansowych poniesionych na ich realizację są prowadzone lub zakończone badania kliniczne, będące w zamyśle badaniami rejestracyjnymi nowych substancji w leczeniu przerzutowego raka nerki.

Dzięki osiągnięciom biologii molekularnej poznano mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie komórek nowotworowych, ich proliferację i ekspansję (ryc. 1). Stwierdzono, że wiele z tych zjawisk jest efektem zaburzonej aktywności specyficznych receptorowych białek błonowych i kaskady uruchamianych przez nie przemian, nad którymi naturalne mechanizmy obronne utraciły kontrolę [4–17]. Trwają poszukiwania leków wpływających ilościowo i jakościowo na te nieprawidłowe reakcje. Efektem poszukiwań są tzw. małe molekuly – związki wiążące się mniej lub bardziej specyficznie z newralgiczną częścią kompleksu receptorowego, jakim są kinazy tyrozynowe.

Kinazy tyrozynowe są transbłonowymi białkami, które cechuje złożona budowa. Ich domena zewnątrzkomórkowa pełni rolę receptorową i w swoisty sposób wiąże się z właściwym dla siebie ligandem (np. czynnikami wzrostu: naczyniośródbłonkowym, *vasoepithelial growth factor* – VEGF; płytkopochodnym, *platelet derived growth factor* – PDGF itp.). Część wewnątrzkomórkowa charakteryzuje się aktywnością katalityczną. Najważniejszymi kinazami tyrozynowymi związanymi z patomechanizmem rozwoju nowotworów są te związane z receptorami: PDGFR (*platelet derived growth factor receptor*) alfa i beta, VEGFR (FLT-1 i KDR), KIT, FLT-3 i RET. Ich aktywacja może następować na drodze 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. To ostatnie zjawisko wydaje się pełnić bardzo ważną funkcję w patomechanizmie rozwoju raka nerki i jest ważnym celem dla nowych terapii opartych na przeciwciałach monoklonalnych i tzw. małych molekułach.

As renal cell carcinoma appears to be resistant to conventional treatment modalities and results of cytokine-based immunotherapy are far from satisfactory, there is desperate need for new active agents to be discovered. Introduction of advanced techniques of molecular biology into practice helped to establish the potent role of membrane receptors for growth factors, especially its component with activity of tyrosine kinases in growth, proliferation, invasion and formation of metastatic lesions. These molecules became therapeutic targets. It seems that tyrosine kinase inhibitors will be an alternative to cytokines and the basis of second line treatments for patients who failed to benefit from immunotherapy. Those most investigated and advanced in clinical trials are CCI-771 (temsirolimus), Avastin (bevacizumab), BAY 43-9006 (sorafenib) and SU 011248 (sunitinib). The latter two have already been formally approved for treatment of patients with renal cell carcinoma. The article is a short review of the literature with special attention paid to clinical data.

Key words: renal cell cancer, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitor, VEGF.

Budowa i mechanizm działania

Nowe leki przeciwnowotworowe z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych blokują aktywność poszczególnych ogniw szlaku przesyłu sygnału od receptora błonowego do cytoplazmy i dalej – do jądra komórkowego. W efekcie końcowym hamują aktywność czynników transkrypcyjnych i ekspresję białek odpowiedzialnych za kluczowe dla rozwoju nowotworu procesy. Wyjątkiem wśród omawianych tu leków jest Avastin (bevacizumab), który jako przeciwciało monoklonalne nie wnika do komórki – neutralizuje krążący w płynie tkankowym VEGF, eliminując jego oddziaływanie para- i autokrynne. Kolejna różnica dotyczy formy i drogi podawania leków. Avastin i CCI 779 (temsirolimus) są preparatami do stosowania parenteralnego – krótkie wlewy dożylnie co 7 lub 14 dni. Pozostałe z omawianych są preparatami doustnymi.

SU 011248 (sunitinib) jest skutecznym inhibitorem kinaz związanych w receptorami VEGF, PDGF, *stem cell factor* (KIT), FLT-3 i RET. W warunkach naturalnych stężenie leku hamujące wymienione molekuly jest możliwe do osiągnięcia w zakresie bezpiecznego dawkowania preparatu. Z badań na zwierzętach wynika, że właściwy efekt terapeutyczny SU 011248 może zostać osiągnięty już po 12-godzinnej inhibicji ww. kinaz przy 24-godzinnym cyklu dawkowania leku.

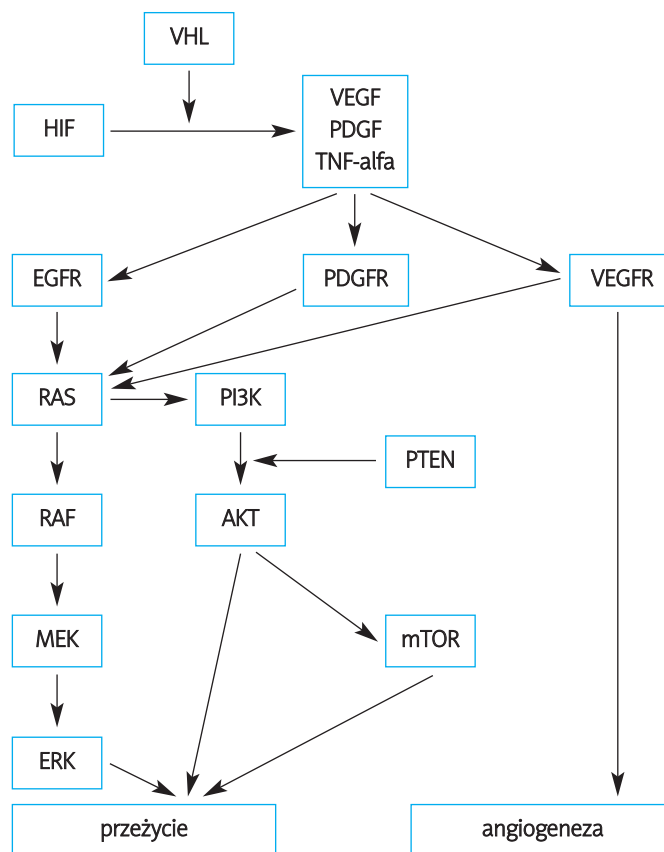
CCI-779 poprzez wiązanie z cytozolowym kompleksem utworzonym z połączenia białka FK506 z innym – FKBP-12, wywiera hamujący wpływ na mTOR (*mammalian target of rapamycin*) – kinazę pełniącą funkcję regulatorową w cyklu komórkowym. Doprowadza do zahamowania translacji kluczowych białek regulatorowych fazy G1 cyklu komórkowego poprzedzającego replikację. Tym samym uniemożliwia przejście komórki do fazy S. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach lek wykazał swoją skuteczność, zatrzymując proliferację komórek nowotworowych.

BAY 439006 (sorafenib) hamuje aktywność kinaz Raf (c-Raf, b-Raf) oraz receptora VEGFR-2. Dał się poznać jako preparat aktywny w różnych nowotworach, w tym także w raku nerki.

Avastin jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, specyficznie wiążącym się z VEGF i blokującym jego połączenie z receptorem błonowym. Od ponad 30 lat znane są wyniki obserwacji poczynionych przez Folkmana i wsp. [18], a kojarzących wzrost guza nowotworowego i jego przerzutów z neoangiogenezą. Następstwem podania Avastinu jest właśnie brak aktywności receptora pełniącego kluczową rolę [19] w pobudzeniu neoangiogenezy, a konkretnie mitogenezy i migracji komórek śródbłonka, ekspresji proteinaz biorących udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej, zwiększonej przepuszczalności naczyń i podtrzymania nowo powstałych naczyń krwionośnych. Nie bez znaczenia jest również wpływ VEGF na zahamowanie apoptozy oraz jego działanie na układ immunologiczny, tj. dojrzewanie i funkcję komórek dendrytycznych, zatrzymanie proliferacji komórek układu odpornościowego. Nadekspresja VEGF jest częsta u chorych z przerzutowym rakiem nerki. Zwykle wiąże się z mutacją lub hipermetylacją genu VHL (von Hippel-Lindau) (ponad 60% przypadków raków jasnokomórkowych) i utratą kontroli nad metabolizmem HIF (*hypoxia-inducible factor*). Po zablokowaniu tak ważnego dla patogenezy raka nerki szlaku można było spodziewać się przynajmniej zahamowania postępu choroby. Przypuszczenia potwierdziły się w obserwacjach poczynionych w ramach kontrolowanych badań klinicznych, o czym w dalszej części artykułu.

Doświadczenie kliniczne

Bezpieczeństwo i efektywność SU 011248 testowano na ponad 400 osobach w ramach 17 badań klinicznych. 12 spośród nich to badania I fazy, z tego 4 to badania z zastosowaniem pojedynczej dawki leku. Pozostałe badania są oceną bezpieczeństwa podań wielokrotnych, sprawdzanych ponadto w badaniach kolejnych faz. Na zjeździe ASCO w roku 2003 ukazały się 2 doniesienia dotyczące oceny bezpieczeństwa preparatu. Pierwsze przeprowadzono we francuskim Instytucie Gustawa Roussy na 28 pacjentach z guza-



Ryc. 1. Kluczowe dla rozwoju raka nerki szlaki przesyłu sygnału

Fig. 1. Key signal-transduction pathways in renal cell carcinoma development; VHL – (białko) von Hippel-Lindau; HIF – hypoxia-inducible factor (czynnik indukowany hipoksją); VEGF (R) – vascular endothelial growth factor (receptor) (receptor wazoepitelialnego czynnika wzrostu); PDGF (R) – platelet-derived growth factor (receptor) (płytkopochodny czynnik wzrostu); TGF-alfa – transforming growth factor-alpha (transformujący czynnik wzrostu); EGFR – epidermal growth factor receptor (naskórkowy czynnik wzrostu); PI3K – phosphoinositide 3-kinase (kinaza 3-foinozytolu); PTEN – phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10; mTOR – mammalian target of rapamycin [20]

mi litymi: rakiem nerki (4 chorych), niedrobnokomórkowym rakiem ptuca (2 chorych), guzami neuroendokrynnymi (2 chorych), rakiem macicy (2 chorych), *angiosarcoma* (2 chorych), rakiem regionu głowy i szyi (2 chorych) [21]. Stwierdzono, że SU 011248 jest dobrze przyswajalnym z przewodu pokarmowego związkem drobnocząsteczkowym, którego wchłanianie pozostaje niezaburzone przez przyjmowane pokarmy. Jego najczęstszym i aktywnym metabolitem, powstającym w mikrosomalnym kompleksie cytochromu P450 (CYP3A4) jest SU 012662. Lek nie wykazuje zagrażających życiu i zdrowiu interakcji z innymi lekami metabolizowanymi w wątrobie.

Leczenie spowodowało ponad 3-krotny wzrost stężenia VEGF w surowicy krwi 70% leczonych pacjentów, sugerując skuteczne hamowanie szlaku pobudzenia angiogenezy od etapu receptora błonowego. Ustalono, że objawami limitującymi dawkę są osłabienie i nadciśnienie tętnicze, a dawką bezpieczną jest 50 mg/dobę. U 6 spośród 23 chorych obserwowano odpowiedzi na prowadzone leczenie, które często kojarzyły się ze zmniejszeniem unaczynienia guzów nowotworowych i centralną martwicą w ich obrębie. Drugie spośród cytowanych badanie I fazy na chorych z nowotworami litymi przeprowadzono w Stanach Zjednoczo-

nych [22]. Do badania zrekrutowano ponad 30 osób, u których eskalowane dawki SU 011248 podawane były codziennie w dwóch różnych schematach: przez 2 tyg. z następującą 2-tygodniową przerwą oraz przez 4-tygodniową fazę aktywnego leczenia z 2-tygodniową przerwą. Potwierdzono, że terapeutyczne stężenie leku, tj. ≥ 50 ng/mL można osiągnąć po zastosowaniu 50-miligramowej dawki dobowej. W pracy nie pojawiła się rekomendacja co do preferowanego schematu podawania leku. Najczęstszymi działaniami ubocznymi leczenia było osłabienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci nudności, wymiotów i biegunek oraz zaburzenia hematologiczne, tj. neutropenie i trombocytopenie. Wstępnie poinformowano o jednej częściowej remisji u chorego na raka tarczycy i 12 stabilizacjach osiągniętych u chorych z różnymi rozpoznaniem histopatologicznymi.

W czerwcu 2006 r. opublikowano wyniki otwartego jednoramiennego wielośrodkowego badania klinicznego II fazy z sutinibem w leczeniu chorych na rozsiały raka nerki po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami jako terapii I rzutu [23]. Od lutego do listopada 2004 r. do badania włączono 106 chorych na uogólnionego raka nerki, spełniających klasyczne kryteria kwalifikacji do leczenia, którzy nie odnieśli korzyści z leczenia cytokinami. Jednocześnie zwe-

ryfikowano wyniki jednośrodkowego badania II fazy o podobnej konstrukcji.

Najważniejszym celem badania było określenie skuteczności przeciwnowotworowej mierzonej odsetkiem odpowiedzi (*overall response rate* – ORR) w leczeniu drugiego rzutu chorych na rozsiały jasnokomórkowy raka nerki. Kolejnym celem było określenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie, określenie całkowitego czasu do progresji choroby nowotworowej (*progression-free survival* – PFS) oraz całkowitego czasu przeżycia (*overall survival* – OS) z jednoczesną oceną bezpieczeństwa leczenia sunitinibem w dawce 50 mg/dobę *p.o.*, w schemacie 4 tyg./2 tyg. przerwy. W przypadku pojawienia się dużej toksyczności dawki początkowej, dawka dobową mogła zostać zredukowana do 37,5 mg/dobę *p.o.*, 4 tyg./2 tyg. przerwy, następnie 25 mg/dobę *p.o.*, 4 tyg./2 tyg. przerwy. Leczenie prowadzono do momentu progresji choroby nowotworowej lub dużej toksyczności lub wycofania zgody na kontynuację leczenia. U 10 z 36 osób, u których stwierdzono częściowe remisje choroby nowotworowej (niezależna weryfikacja wg kryteriów RECIST) doszło do następnej progresji, niemniej nie udało się ustalić mediany czasu trwania odpowiedzi. Mediana całkowitego czasu wolnego od progresji PFS wyniosła 8,3 mies. (95%CI 7,8–14,5 mies.). Mediana całkowitego czasu przeżycia OS nie osiągnięto, przy czym 6-miesięczne całkowite przeżycie osiągnęto 79% chorych (95%CI 70–86%). W analizie toksyczności terapii ustalono, że średni czas leczenia wyniósł 7 mies. (5 cykli; 0–11 cykli), a działania niepożądane 4° wg NCI-CTC AE dotyczyły toksyczności hematologicznej. Spośród 31 chorych zmarłych w trakcie trwania badania w 1 przypadku zgon (zawał mięśnia sercowego) uznano za związany z toksycznością leczenia. Nie potwierdziły się wcześniejsze doniesienia, mówiące o kardiotoxyczności sunitinibu. Tym samym potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność sunitinibu w badaniu wielośrodkowym. Ustalono, że odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) na leczenie sunitinibem w II rzucie leczenia wyniósł 34%, u dalszych 29% chorych uzyskano stabilizację choroby nowotworowej. Średni czas przeżycia chorych był na tyle długi, że w momencie prowadzenia analizy nie osiągnięto jego mediany.

Pod koniec 2004 r. firma Pfizer rozpoczęła wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, porównujące terapię sunitinibem ze stosowaniem interferonu-alfa w pierwszej linii leczenia systemowego u chorych na przerzutowego raka nerki. Najważniejszym celem było porównanie czasu wolnego od progresji choroby (*progression-free survival* – PFS) w przypadku stosowania preparatu Sutentu w porównaniu z PFS dla chorych otrzymujących IFN- α . Za cele drugoplanowe uznano porównanie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (*objective response rate* – ORR) i całkowitego czasu przeżycia (*overall survival* – OS) w przypadku stosowania preparatu Sutent z analogicznymi wskaźnikami odpowiedzi w przypadku stosowania IFN- α ; ocenę profilu działań ubocznych obserwowanych w dwóch powyższych grupach i ocenę bezpieczeństwa preparatu Sutent i jego tolerancji. Ustalono, że PFS dla sunitinibu jest ponad 2-krotnie dłuższy w porównaniu z analogiczną wartością dla grupy chorych leczonych interferonem-alfa (11 mies. *versus* 5 mies., $p < 0,001$, współczynnik ryzyka 0,42). W ramieniu sunitinibu

uzyskano 31% obiektywnych odpowiedzi, podczas gdy tylko u 6% pacjentów otrzymujących IFN-alfa uzyskano odpowiedzi spełniające kryterium częściowej remisji ($p < 0,001$). Co więcej, Sutent był lepiej tolerowany w porównaniu z cytokiną poprawiając znamiennie jakość życia w trakcie prowadzonego leczenia systemowego [24].

CCI 779 w ramach badania klinicznego II fazy zastosowano u 110 chorych z przerzutowym rakiem nerki, którzy w większości poddani byli wcześniej terapii IL-2 lub IFN-alfa, a w ponad połowie przypadków otrzymali co najmniej 2 rzuty leczenia. Wstępne wyniki były obiecujące i sugerowały istotne wydłużenie czasu przeżycia chorych leczonych lekiem badanym w stosunku do grupy historycznej poddanej immunoterapii IFN-alfa. W tym podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu CCI stosowany był w trzech dawkach, tj. 25, 75 i 250 mg we wlewie dożylnym podawanym co tydzień, a w analizie przeżycia wzięto pod uwagę również skalę prognostyczną Motzera. Stwierdzono, że czas przeżycia w populacji leczonej zależy raczej od wspomnianego ryzyka wg Motzera, a nie od zastosowanej dawki leku, dlatego dawkę 25 mg na podanie uznano za optymalną. Największa różnica w czasie przeżycia chorych, gdy porównać leczonych w drugim rzucie preparatem CCI 779 i grupę historyczną poddaną immunoterapii jako leczenie I rzutu, zarysowała się wśród pacjentów o pośrednim i wysokim ryzyku wg Motzera. CCI doprowadził niemal do podwojenia tego czasu (20,9 mies. *vs* 13,8 mies. w grupie o pośrednim ryzyku; 8,2 mies. *vs* 4,9 mies. w grupie o wysokim ryzyku), a u ok. 60% chorych doprowadził do zahamowania postępu choroby nowotworowej. Lek uznano za dobrze tolerowany i bezpieczny. Najczęściej zgłaszanymi działaniami ubocznymi prowadzonej terapii były wysypka, osłabienie ogólne, *mucositis*, zaburzenia dyspeptyczne, biegunki, ewentualnie zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, małopłytkowość). Biorąc pod uwagę doniesienia o możliwości zwiększenia skuteczności leczenia poprzez skojarzenie CCI 779 z IFN-alfa rozpoczęto badania nad ustaleniem optymalnego dawkowania obu leków. Stwierdzono, że najkorzystniejszym, z punktu widzenia toksyczności, wyborem jest 15 mg CCI podawanego co tydzień oraz 6 MIU IFN-alfa stosowanego w iniekcjach co 2. dzień. Co więcej, udało się ustalić, że u 3 spośród 32 leczonych chorych uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, a u połowy zatrzymano postępowanie nowotworu.

Na początku 2004 r. firma Wyeth rozpoczęła randomizowane badanie kliniczne III fazy z zastosowaniem CCI 779 i IFN w monoterapii oraz w ich skojarzeniu w leczeniu 600 osób z rozpoznaniem przerzutowego raka nerki. Celem badania jest ustalenie wpływu poszczególnych opcji terapeutycznych na czas przeżycia osób leczonych, na profil toksyczności, czas wolny od progresji, czas do progresji choroby nowotworowej oraz częstość występowania odpowiedzi obiektywnych na leczenie. Ostateczne wyniki badania nie zostały jeszcze opublikowane.

BAY 43-9006 stosowany był w leczeniu ponad 1500 chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej w ramach 9 badań fazy I i 5 badań fazy II. Aktualnie prowadzone jest duże, zakrojone na skalę globalną badanie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu

w II rzucie leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerki oraz badanie fazy II jako leczenia I rzutu.

W trakcie 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 obserwowano 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 istotnych 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 firma Bayer rozpoczęła podwójnie ślepe kontrolowane *placebo* badanie III fazy z użyciem BAY 43-9006 wśród chorych z przerzutowym rakiem nerki i niskim bądź średnim ryzykiem wg Motzera, u których nie powiodło się leczenie pierwszego rzutu, głównie immunoterapię cytokinami [25, 26]. Ogółem włączono 903 osoby. Badanie miało dostarczyć danych dotyczących czasu przeżycia chorych, czasu wolnego od progresji (*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 istotne statystycznie różnice w PFS przy tolerowanej toksyczności sorafenibu na korzyść tego ostatniego (5,5 vs 2,8 mies., $p < 0,01$; współczynnik ryzyka dla progresji choroby w trakcie leczenia sorafenibem 0,44). Podjęto decyzję o włączeniu wszystkich chorych z ramienia *placebo*, mogących podjąć leczenie do grupy otrzymującej lek aktywny. 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 sorafenibu wyniósł 0,72), oferując 10% obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z 2% w ramieniu *placebo* kosztem umiarkowanej toksyczności. Obecnie brak jeszcze końcowych danych dotyczących oceny wpływu terapii na czas całkowitego przeżycia chorych.

Aby sprawdzić efektywność sorafenibu w I rzucie leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerki, w 2005 r. rozpoczęto randomizowane badanie, porównujące BAY 43-9006 z INF-alfa co do wpływu na czas wolny od progresji choroby nowotworowej, czas przeżycia chorych oraz częstości odpowiedzi obiektywnych. Rekrutację oparto na standardowych kryteriach włączenia i wyłączenia z protokołu. Wyniki badania zostaną opublikowane prawdopodobnie w tym roku.

Wstępnych danych dotyczących skuteczności Avastinu w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki dostarczyło nam randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane *placebo* badanie II fazy z wykorzystaniem dwóch dawek preparatu: 3 mg/kg masy ciała chorego i 10 mg/kg masy ciała, podawanych we wlewach dożylnych co 2 tyg. [27]. Ogółem do badania włączono 116 osób z MRCC (*metastatic renal cell cancer*) w dobrym i średnim stanie ogólnym

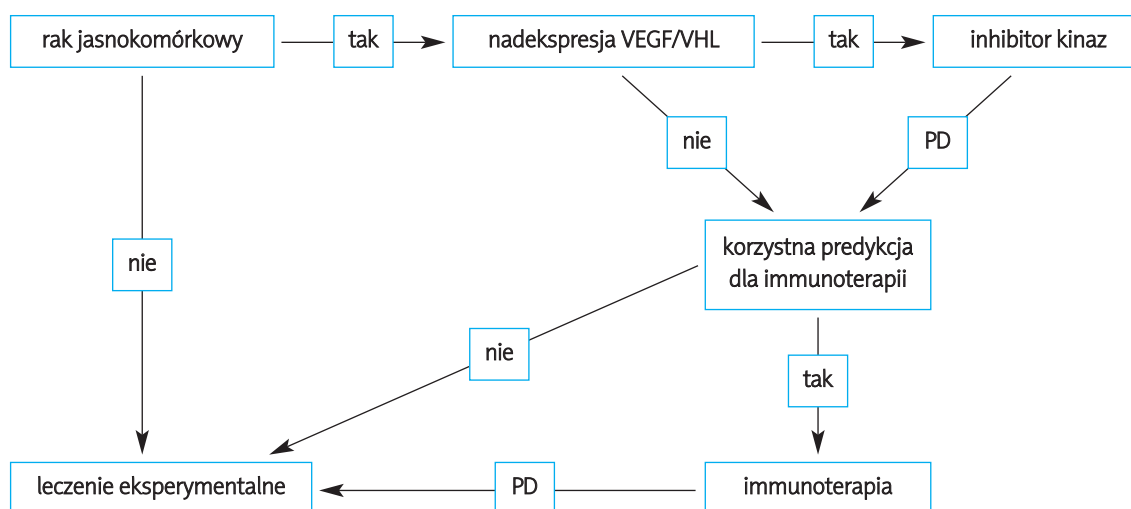
(ECOG 0-2). Chorzy z grupy *placebo*, u których stwierdzono progresję, mogli rozpocząć leczenie Avastinem w niższym przedziale stosowanej dawki. Rekrutację zakończono na 116 osobach ze względu na potwierdzenie we wstępnej analizie znamienych statystycznie różnic w czasie do progresji choroby nowotworowej (*time to progression* – TTP) pomiędzy ramieniem *placebo* i chorymi otrzymującymi Avastin w dawce 10 mg/kg masy ciała – odpowiednio 1,4 mies. vs 4,9 mies. Średni czas obserwacji wyniósł ponad 2 lata. W grupie leczonej wyższą dawką preparatu stwierdzono 4 częściowe remisje choroby nowotworowej, co stanowiło 10% podgrupy. Nie stwierdzono istotnych różnic w czasie przeżycia chorych pomiędzy ramieniem *placebo* i leczonymi lekiem aktywnym – prawdopodobnie ze względu na możliwość przejścia chorych z grupy kontrolnej do grupy otrzymującej Avastin w przypadku progresji, o czym już wspomniano wcześniej. Leczenie uznano za bezpieczne. Nie stwierdzono zgonów spowodowanych terapią ani działań ubocznych o nasileniu zagrażającym życiu osób leczonych. Działaniem ubocznym typowym dla leku było nadciśnienie tętnicze i bezobjawowy białkomocz, przy czym u żadnego z obserwowanych chorych nie stwierdzono niewydolności jedynej nerki.

W 2004 r. rozpoczęto randomizowane badanie III fazy, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia Avastinu w dawce 10 mg/kg masy ciała i IFN-alfa w porównaniu z IFN-alfa jako leczenia I rzutu u chorych z jasnokomórkowym MRCC. W trakcie badania ocenie poddany zostanie całkowity czas przeżycia chorych, czas wolny od progresji i czas do progresji choroby nowotworowej, częstość występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz profil toksyczności terapii. Wyniki tego badania nie zostały jeszcze opublikowane.

Perspektywy

Jesteśmy obecnie świadkami olbrzymiego postępu, jaki dokonuje się w leczeniu chorych na przerzutowego raka nerki. Nowe leki wypełnią lukę terapeutyczną, powstałą na skutek ograniczonej skuteczności immunoterapii, co przez lata doprowadziło do sytuacji, w której onkologzy uważali terapię przerzutowego raka nerki za mało skuteczną, toksyczną i drogą – jednym słowem – bezsensowną. Wydaje się, że odmienił się los chorych z tym rozpoznaniem. Nieustające wysiłki naukowców, ogromne nakłady na sfinansowanie prowadzonych badań dają pierwsze owoce. Preparaty sorafenibu (Nexavar) i sunitinibu (Sutent) zostały już zarejestrowane do leczenia chorych na raka nerki. Niemniej postęp nie dokonuje się łatwo. Z jednej strony – mrówcza praca i sukcesy, z drugiej – chybotliwe pomysły i pomyłki, których nie zawsze da się uniknąć. Przykładem Neovastat, preparat antyangiogeny, który w badaniach kontrolowanych poza dobrą tolerancją nie wykazał się niczym szczególnym.

Mówiąc o skuteczności nie sposób nie poruszyć kwestii oceny odpowiedzi choroby nowotworowej na prowadzone leczenie. O ile ocena kliniczna nie sprawia kłopotu, to ocena radiologiczna już tak. Standardowo radiologiczne monitorowanie efektywności bazuje na tomografii komputerowej i ocenie wg kryteriów klasyfikacji RECIST. Ta, niestety, nie



Ryc. 2. Proponowany algorytm postępowania z chorymi w przypadku stwierdzenia przerzutowego raka nerki

Fig. 2. Speculative treatment paradigm for advanced renal cell cancer; VHL – von Hippel-Lindau; VEGF – vascular endothelial growth factor [20]

przewiduje formy reakcji zmian nowotworowych na terapię w postaci martwicy centralnej. W obrazach tomograficznych prezentuje się ona jako hipodensyjne ognisko w obrębie zmiany nowotworowej. Choć świadczy o skutecznym niszczeniu masy guza, to nie zmienia w zasadniczy sposób wymiarów zewnętrznych ognisk chorobowych. Co więcej, nierzadko doprowadza do powiększenia ich rozmiarów na skutek choćby powstania wokół nacieku zapalnego. W takich sytuacjach ocena odpowiedzi nowotworu na leczenie bywa błędnie interpretowana jako progresja choroby ze wszystkimi tego konsekwencjami. Obserwacje te przyniosą prawdopodobnie modyfikacje dotychczas stosowanych definicji oceny.

Obecnie nieuchronnie wydają się próby kojarzenia leków nowej generacji w leczeniu chorych na przerzutowego raka nerki. Będą to próby kojarzenia *pionowego*, czyli jednoczesnej blokady szlaku metabolicznego na różnych poziomach poprzez atakowanie specyficznych, a odmiennych dla poszczególnych podawanych molekuł celów, lub poziomego, tj. blokowanie różnych ścieżek przesyłu sygnału w komórce. Nie bez znaczenia będzie tutaj wnikliwa ocena profilu toksyczności takich skojarzeń.

Pomimo tak dużego kroku naprzód i, wydawałoby się, zdeklasowania immunoterapii przez nowe leki, w powstających algorytmach postępowania z chorymi na przerzutowego raka nerki prawdopodobnie i ona znajdzie swoje miejsce (ryc. 2.). Po pierwsze dlatego, że niewątpliwie istnieje grupa pacjentów, którzy mogą skorzystać z tej opcji leczenia. Immunoterapia daje możliwość uzyskania długotrwałych remisji, które w przypadku odpowiedzi całkowitych trwają długo i często mogą być uznane za wyleczenie – zjawisko, jakiego przy obecnie stosowanych schematach nie obserwuje się w grupie osób leczonych lekami nowej generacji. Po drugie, nie wiadomo jeszcze, jaka powinna być sekwencja stosowania poszczególnych grup leków. Nie ustalono, jaki wpływ na efektywność inhibitorów kinaz tyrozynowych ma poprzedzające leczenie IFN-alfa i/lub IL-2. Nie wiadomo również, jak prezentowałaby się skuteczność le-

czenia cytokinami, gdyby wcześniej zastosować małe molekule z grupy inhibitorów kinaz. Po trzecie, już teraz wiadomo, że skuteczność niektórych nowych leków, jak np. CCI 779, jest większa, kiedy zostaną zastosowane w skojarzeniu z IFN-alfa. Taki algorytm postępowania w przypadku chorych na rozpoznanego przerzutowego raka nerki mógłby wyglądać tak, jak ten przedstawiony na ryc. 2. [20].

Piśmiennictwo

1. Stebbing J, Gore M. The current status of interferon-alfa treatment in advanced renal cancer. *BJU International* 2001; 87: 599-601.
2. Steineck G, Strander H, Barbin BE, et al. Recombinant Leucocyte IFN alpha 2a and medroxyprogesteron in advanced renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 1990; 29: 155-62.
3. Kriegmair M, Oberneder R, Hofstetter A. Interferon alfa and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1995; 45: 758-62.
4. Beghini A, Larizza L, Cairoli R, Morra E. c-kit activating mutations and mast cell proliferation in human leukemia. *Blood* 1998; 92: 701-3.
5. Cherrington JM, Strawn LM, Shawver LK. New paradigms for the treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv Cancer Res* 2000; 79: 1-38.
6. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Molec Med* 1999; 77: 527-43.
7. Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell* 1998; 94: 715-25.
8. 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.
9. Gilliland DG, Giffin JD. Role of FLT3 in leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 274-81.
10. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
11. 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.
12. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
13. 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.

14. Plate KH, Breier G, Farrell CL, Risau W. Platelet-derived growth factor receptor-beta is induced during tumor development and upregulated during tumor progression in endothelial cells in human gliomas. *Lab Invest* 1992; 67: 529-34.
15. Reilly JT. Class III receptor tyrosine kinases: role in leukaemogenesis. *Br J Haematol* 2002; 116: 744-57.
16. Schlessinger J, Ullrich A. Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 1992; 9: 383-91.
17. Shimizu A, O'Brien KP, Sjoblom T, et al. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I α 1/platelet-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.
18. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-6.
19. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endoc Rev* 1997; 18: 4-25.
20. Eisen T. Renewed hope for patients with advanced renal cell cancer: Cindirella comes of age. *EJC* 2005; 41: 1106-08.
21. Raymond E, Faivre S, Vera K, et al. for the SU11248 Working Group; Institute Gustave Roussy, Villejuif, France; Pharmacia Co. and SU-GEN Inc., Villejuif, France. Final results of a phase I and pharmacokinetic study of SU11248, a novel multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 192. Abstract 769.
22. Rosen L, Mulay M, Long J, et al. Phase I trial of SU 11248, a novel tyrosine kinase inhibitor in advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 191. Abstract 765.
23. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-24.
24. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
25. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur J Cancer Suppl* 2005; 3:226. Abstract 794.
26. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
27. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-34.

Adres do korespondencji

dr med. **Jakub Żoźnierek**
Klinika Onkologii
CSK MON, WIM
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa

Autorzy artykułu pt. *Receptor VEGFR-2 – cel terapii kierowanej w chorobach nowotworowych*, który ukazał się w numerze *Współczesnej Onkologii* (2006) vol. 10; 10 (506-514), uprzejmie informują, że praca została sfinansowana z grantu Ministerstwa Nauki i Informatyzacji 2P05A4530.

Stanisław Szala i Joanna Hucz