

Rak nerki jest oporny na leczenie cytostatykami. Najczęściej stosowanymi lekami do tej pory były winblastyna i 5-fluorouracyl, ale odsetek obiektywnych odpowiedzi po ich zastosowaniu wyniósł 7% – tylko nieznacznie przewyższając wartość *placebo* czy częstość obserwowanych samoistnych remisji choroby. Nie sprawdziło się również leczenie hormonalne.

Do niedawna jedyną godną uwagi metodą leczenia była immunoterapia. Jednak w dotychczasowym doświadczeniu odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie cytokinami sięgał zwykle kilkunastu procent. Nie udowodniono pozytywnego wpływu immunoterapii na czas całkowitego przeżycia chorych. Dodatkowo, biorąc pod uwagę profil toksyczności i koszty terapii, wyniki te nie mogą satysfakcjonować. Nie jest znany optymalny schemat leczenia. Co prawda udowodniono, że skuteczność interleukiny 2 (IL-2) zależy od zastosowanej dawki i jej intensywności, natomiast skuteczność IL-2 podawanej podskórnie można zwiększyć poprzez skojarzenie z IFN- α , czy aktywowanymi *ex vivo* limfocytami cytotoksycznymi, jednak ewidentna korzyść, jaką osiąga się przez skojarzenie tych 2 cytokin jest trudna do udowodnienia z powodu braku stosownych badań randomizowanych. Umiejętne stosowanie immunoterapii sprowadza się do ostrożnej i wyważonej kwalifikacji chorych z rozsiałym rakiem nerki, opartej na znanych czynnikach prognostycznych i predykcyjnych.

Pojawienie się nowych, aktywnych leków dających możliwość skutecznego leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerki zawęża pole do zastosowania immunoterapii. Ale w tworzonych algorytmach postępowania z chorymi z rozsianym rakiem nerki również ta metoda, jako wartościowa, będzie miała swoje miejsce.

Słowa kluczowe: rak nerki, immunoterapia, cytokiny.

Weryfikacja poglądów na temat zastosowania interleukiny 2 i interferonów w postępowaniu z zaawansowanym rakiem nerki

Verified views on use of interleukin 2 and interleukins in treatment of advanced renal carcinoma

Jakub Żoźnierek¹, Piotr Wysocki², Paweł Nurzyński¹

¹Klinika Onkologii CSK MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Zakład Immunologii Nowotworów, Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wielkopolskie Centrum Onkologii

Wstęp

Rak nerki jest oporny na leczenie cytostatykami. Wywodzi się z komórek nabłonka cewek nerkowych, których fizjologiczna rola polega na aktywnym wydzielaniu potencjalnych toksyn do światła cewek nerkowych. Posiada mechanizmy eliminacji substancji *obcych*, w tym cytostatyków za pośrednictwem m.in. MDR1 (*multi drug resistance P-glicoprotein* – gen oporności wielolekowej zależny od glikoproteiny P), czy układu redoks zależnego od glutationu.

Najczęściej stosowanymi do tej pory lekami cytostatycznymi były winblastyna i 5-fluorouracyl. Niemniej odsetek obiektywnych odpowiedzi po ich zastosowaniu (7% przypadków) zbliżony jest, bądź tylko nieznacznie przewyższa częstość obserwowanych samoistnych remisji (5% przypadków) [1, 2].

Nie sprawdzilo się również leczenie hormonalne. Najczęściej stosowany był medroksyprogesteron. Stwierdzono, że rak nerki [3] nie jest zależny od hormonów, ani nie reaguje na zastosowanie tego leku. Obserwacje powstałe na etapie badań nad zwierzętami nie znalazły potwierdzenia w praktyce klinicznej. Pomimo tego, że opisano przypadki indukowania raka nerki estrogenami u zwierząt oraz remisji nowotworu po zastosowaniu progesteronu, adrenalectomii lub orchodektomii [4], jak również stwierdzono ekspresję receptorów hormonalnych w komórkach nowotworowych, to u ludzi takie postępowanie nie przynosi korzyści w postaci wydłużenia życia osób leczonych, czy choćby wydłużenia czasu do progresji choroby nowotworowej.

Do niedawna jedyną godną uwagi metodą leczenia była immunoterapia.

Immunoterapia rozsianego raka nerki w dotychczasowych doświadczeniach

Publikacja, która ukazała się w *Journal of Clinical Oncology* w roku 1999 [5], dotycząca prospektywnego randomizowanego badania na grupie 160 chorych porównującego leczenie winblastyną vs winblastyna + IFN- α , wskazywała na znamienne statystycznie zwiększenie odsetka odpowiedzi z 2 na 16% i wydłużenie średniego czasu przeżycia chorych poddanych leczeniu skojarzonemu (10 vs 17 mies.). Badanie przeprowadzone przez *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators* (1999) [6], porównujące efektywność terapii medroksyprogesteronem (n=168) i IFN- α (n=167) zaowocowało identycznym odsetkiem odpowiedzi (2 vs 16%), ale różnice średnich czasów przeżyć były już znacznie mniejsze (6 vs 8,5 mies.). Wysoką skuteczność monoterapii IFN- α wśród 44 chorych z MRCC raportuje Motzer, który użył 3 (7%) całkowite i 10 (23%) częściowych remisji.

Renal cell carcinoma is resistant to chemotherapy. To date vinblastin and 5-fluorouracil have been the most frequently used yet the objective response rate reaching 7% only slightly exceeds placebo effect or rate of spontaneous regression of the tumour. Hormone therapy failed to show any effect as well.

In the past the only valuable method of treatment was immunotherapy. However, contemporary experience shows its effectiveness measured with objective response rate is about 15%. Moreover, there is no evidence to support its positive effect on overall survival of patients. It is far from satisfactory especially when toxicity and real costs of cytokine use are taken into account. The optimal regimen is still unknown. Although it has been proved that activity of IL-2 is related to its dose and dose intensity, then the effectiveness of subcutaneous IL-2 can be increased by its correlation with IFN- α or *ex vivo* activated cytotoxic lymphocytes, yet it is difficult to show evident benefit coming from such treatment because no data from randomized trials exist. Careful and exact enrolment based on known and recognized prognostic and predictive factors is the most important thing in immunotherapy.

As new active and effective agents were developed indications for immunotherapy were restricted. But in future treatment paradigms for advanced renal cell cancer immunotherapy will still have its place as a valuable option.

Key words: renal cell cancer, immunotherapy, cytokines.

Od 1983 r. ukazują się doniesienia o efektywności interferonu w indukowaniu obiektywnych odpowiedzi wśród chorych z przerzutowym rakiem nerki sięgające 7–20% [7, 8], ze średnim czasem ich trwania w granicach 6–10 mies. Dotyczą one chorych w dobrym stanie ogólnym, po nefrektomii oraz płucnej lokalizacji przerzutów. Jednak, pomimo ponaddwudziestoletniej praktyki, nie udało się ustalić optymalnego sposobu dawkowania leku, ani udowodnić korzyści w postaci wydłużenia życia osób leczonych (mediana przeżycia niespełna 12 mies., 5-letnie przeżycia 3%) [9, 10]. Pomimo nie do końca wyjaśnionego molekularnego mechanizmu działania leku, ale wobec potwierdzonej skuteczności mierzonej odsetkiem obiektywnych odpowiedzi i tolerowanej toksyczności, lek był szeroko stosowany zwłaszcza w Europie.

Krokiem naprzód w terapii przerzutowego raka nerki było zastosowanie IL-2. Pojawił się lek, który nie posiadając bezpośredniej aktywności cytotoksycznej, a działając za pośrednictwem układu odpornościowego osoby leczonej był w stanie doprowadzić do długotrwałych odpowiedzi w postaci częściowych i całkowitych remisji choroby [11–14].

W roku 1985 i 1988 Steven A. Rosenberg i Richard I. Fisher opublikowali wstępne doniesienia, mówiące o sukcesach zastosowania komórek LAK (*lymphokine-activated killers*) i IL-2 w leczeniu chorych z rozsiałym rakiem nerki [11]. W 1995 r. przedstawiono wstępne [15], a w 1997 r. ostateczne wyniki metaanalizy 7 badań klinicznych II fazy [16], w których 255 chorych z MRCC poddano intensywnemu leczeniu IL-2 podawaną w bolusie dożylnym (600 000–720 000 IU/kg co 8 godz. w 14 dawkach w ciągu 5 dni, następnie 5–7 dni przerwy i kolejna identyczna seria kończąca jeden kurs leczenia; podawano 2–3 kursy immunoterapii w odstępach 6–12 tyg.). Stwierdzono, iż u 17 chorych (7%) udało się uzyskać całkowitą remisję choroby (CR), u dalszych 20 chorych (8%) częściową remisję zmian przerzutowych (PR). Chociaż mediana całkowitego czasu przeżycia grupy badanej (OS) nie różniła się znacząco od publikowanych danych epidemiologicznych dla grupy chorych z MRCC, to stwierdzono, że osoby odpowiadające na zastosowane leczenie żyją znamiennej dłużej. Nie udało się określić mediany czasu przeżycia chorych z CR (75% z nich pozostawała w całkowitej remisji 2–7 lat). Mediana czasu przeżycia 20 chorych z PR to 20 mies. (50% z nich pozostaje w częściowej remisji 4–5 lat). Ponieważ leczenie tą metodą obarczone było dużym odsetkiem działań ubocznych, w tym zagrażających życiu ostrych niewydolności krążeniowo-oddechowych na tle tzw. zespołu przesieknięcia, równocześnie prowadzono poszukiwania schematów mniej toksycznych. Jako że opisywana toksyczność spowodowana jest wtórnym uwalnianiem cytokin prozapalnych przez komórki NK, a podanie wysokich dawek IL-2 w bolusie dożylnym doprowadza do gwałtownego wzrostu jej stężenia w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i pobudza receptory o średnim powinowactwie obecne na 90% krążących komórek NK uznano, że sposobem na uniknięcie tego typu komplikacji będzie:

- podawanie IL-2 w ciągłym wlewie dożylnym,
- redukcja administrowanych dawek leku, lub
- podskórne podanie leku.

W przypadku pierwszym okazało się, że ciągły wlew IL-2 w dawkach 18–22 mln IU/m²/dobę w dniach 1–5., następnie w dawce podtrzymującej 6–8 mln IU/m²/dobę w dniach 10.–19. wydawał się mieć podobną skuteczność, jak bolus IL-2, ale toksyczność była nadal znamieną – 18% chorych wymagało podawania leków wazokonstrykcyjnych w warunkach oddziałów intensywnej opieki medycznej [17].

Jeśli chodzi o opcję drugą, to James C. Yang i Steven A. Rosenberg udowodnili [18], że obniżenie dawki IL-2, wprawdzie zmniejsza liczbę obserwowanych działań ubocznych, ale odbywa się to kosztem efektywności. W randomizowanym, dwuramiennym badaniu porównującym schemat wysokodawkowy (720 000 IU/kg na dawkę podawanych jw., 116 chorych) z niskimi dawkami IL-2 (72 000 IU/kg na dawkę, 112 chorych) autorzy wykazali, że odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR + PR) był niemal 2-krotnie niższy w ramieniu niskiej dawki (10 vs 19%), a czas trwania uzyskanych odpowiedzi był dodatkowo krótszy.

Tabela 1. Zmodyfikowany schemat Hofmockela
Table 1. Modified Hofmockel chemoimmunotherapy regimen

Lek	Sposób dawkowania powtarzany co 8 tyg.
rIL-2	15 mln IU/m ² s.c., raz w tyg., tydzień 1. i 4. 5 mln IU/m ² s.c., 3 razy w tyg., tydzień 2. i 3.
rIFN- α	6 mln IU/m ² s.c., 3 razy w tyg., tydzień 1.–4. 9 mln IU/m ² s.c. 3 razy w tyg., tydzień 5.–8.
5-Fu	750 mg/m ² i.v., raz w tyg., tydzień 5.–8.

rIL-2 – rekombinowana interleukina 2, rIFN- α – rekombinowany interferon α , 5-Fu – 5-fluorouracyl, mln IU – milion jednostek międzynarodowych

Atrakcyjną opcją leczenia okazało się podawanie IL-2 podskórnie w skojarzeniu z IFN- α . O ile dodanie IFN do IL-2 podawanej dożylnie nie spełniło pokładanych w nim nadziei, czego dowodzi rozpoczęte przez Atkinsa i wsp. w 1989 r. [19] i wkrótce potem przerwane (n=28, CR=0%, PR=11%) randomizowane badanie II fazy, o tyle schemat skojarzonego podawania podskórnego średnich dawek IL-2 i IFN- α wydawał się być obiecującą alternatywą. Wśród 47 chorych włączonych do badania, 6 osób (13%) uzyskało PR, a dwie (4%) CR trwającą średnio rok (zakres 1–56 mies.) – nieco krócej niż dla schematu dożylnego podawania IL-2 w bolusie.

Doświadczenia z zastosowaniem wysokich dawek podawanych dożylnie w bolusie lub we wlewie ciągłym były podstawą rejestracji leku w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki w Stanach Zjednoczonych Ameryki i Europie.

W poszukiwaniu optymalnego schematu stosowania cytokin u chorych z rozsiałym rakiem nerki w Klinice Onkologii CSK MON WIM w Warszawie zastosowano modyfikację schematu wykorzystywanego przez badaczy niemieckich Atpodięna i Hofmockela (tab. 1). Modyfikacja polegała na zmniejszeniu intensywności leczenia, mając w założeniu utrzymać jego efektywność na porównywalnym z raportowanym w literaturze poziomie, a jednocześnie doprowadzić do poprawy tolerancji terapii. Od lutego 1998 r. do kwietnia 2003 r. w klinice i poradni prowadzono leczenie cytokinami ponad 300 chorych z przerzutowym rakiem nerki. W tym okresie leczenie wg ww. schematu zastosowano ambulatoryjnie w 79 przypadkach. Z powodów metodycznych ocenie poddano grupę liczącą 77 osób. Celem badania były m.in. ocena tolerancji terapii oraz oznaczenie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR – overall response rate), całkowitego czasu przeżycia chorych (OS – overall survival) poddanych terapii, czasu do progresji choroby (TTP – time to tumor progression). U wszystkich chorych pojawiły się typowe, miernie nasilone objawy uboczne prowadzonego leczenia. Obiektywne odpowiedzi zaobserwowano w 19 przypadkach (25,9% ogółu). Na odpowiedzi te złożyło się 6 odpowiedzi całkowitych (CR) stanowiących 7,8% przypadków grupy badanej, 13 częściowych odpowiedzi (PR) stanowiących 16,8% grupy. Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) był długi. Mieścił się on w przedziale 9,8–33,2 mies. Czas trwania odpowiedzi częściowej (PR) wahał się w przedziale 4,3–21,8 mies. Mediana czasu trwania częściowej remisji choroby nowotworowej wyniosła 17,4 mies., natomiast mediana czasu do progresji choroby nowotworowej – 8,6 mies. Czas całkowitego przeżycia chorych zawarł się w przedziale 3,8–48,6 mies. z medianą 21,4 mies.

Tabela 2. Model prognozy wg Motzera [20]
Table 1. Prognosis according to Motzer's scale

grupa ryzyka	Średnie przeżycie			Przeżycia roczne	Przeżycia 3-letnie
	%	mies.	95%CI*	%	%
niskie	25	20	17–28	71	31
pośrednie	53	10	9–11	42	7
wysokie	22	4	3–5	12	0

*CI – przedział ufności

Podsumowując dotychczasowe doświadczenia, należy stwierdzić, że odsetek obiektywnych odpowiedzi w cytowanych wyżej badaniach sięgał zwykle kilkunastu procent. Udowodniono, że skuteczność IL-2 zależy od zastosowanej dawki i intensywności dawki. Skuteczność IL-2 podawanej podskórnie można zwiększyć poprzez skojarzenie z IFN- α (z powodu stwierdzonej w badaniach przedklinicznych synergii w działaniu), czy aktywowanymi *ex vivo* limfocytami cytotoksycznymi. Ostatecznie jednak ewidentna korzyść, jaką osiąga się przez skojarzenie tych dwóch cytokin jest trudna do udowodnienia, z powodu braku stosownych badań randomizowanych.

Kiedy zastosować immunoterapię cytokinami

Odpowiedź na to pytanie tkwi w publikowanych dotychczas danych i sprowadza się do ostrożnej i umiejętnej kwalifikacji chorych z rozsiałym rakiem nerki.

W roku 1999 ukazała się publikacja Roberta Motzera [20], prezentująca dane dotyczące prognozy opartej na ocenie klinicznej 670 przypadków chorych z rakiem nerki leczonych w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku. W trakcie badania udało się skonstruować model stratyfikacji chorych w odniesieniu do prognozowanego czasu przeżycia (tab. 2.). Wykorzystując analizę regresji Coksa ustalono, że zmiennymi niekorzystnie wpływającymi na przeżycia chorych są:

- poziom hemoglobiny we krwi obwodowej niższy niż dolna granicy normy,
- stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi przekraczające górną granicę normy,
- podwyższony ponad górną granicę normy, skorygowany poziom wapnia w surowicy krwi (skorygowany poziom wapnia = całkowity poziom wapnia – 0,707); poziom albumin w surowicy – 3, 4,
- pozostawienie guza pierwotnego z nerką,
- stan ogólny sprawności chorego w skali Karnofsky'ego <70%.

Brak czynników ryzyka w trakcie oceny chorego pozwala zakwalifikować go do grupy o korzystnym rokowaniu, z przewidywanym średnim czasem przeżycia 20 mies. W sytuacji, gdy oceniając powyższe parametry stwierdza się obecność 1–2 czynników ryzyka – chorego kwalifikuje się jako osobę o pośrednim rokowaniu i przewidywanym średnim przeżyciu wahającym się w granicach 10 mies. Obecność więcej niż 2 czynników ryzyka klasyfikuje chorego jako osobę o złym rokowaniu i przewidywanym czasie przeżycia średnio nieprzekraczającym 4 mies. Jako prosta, przej-

rzysta i oparta na ogólnodostępnych testach skala rokownicza Motzera stała się popularna i szeroko stosowana w praktyce klinicznej. Często skalę tę wykorzystuje się w protokołach współcześnie prowadzonych badań jako kryterium oceny pomocne w kwalifikacji do leczenia w ramach próby lub jako parametr stratyfikacji badanej populacji dla potrzeb opracowań statystycznych.

W miarę upływu czasu i pojawienia się nowych opcji terapeutycznych, zwłaszcza w paliatywnym leczeniu systemowym, dodatkowo konieczna staje się identyfikacja czynników predykcyjnych.

W roku 2000 wspomniany Robert Motzer [21] dokonał oceny wpływu sposobu terapii systemowej chorych z przerzutowym rakiem nerki, tj. immunoterapia vs chemioterapia z hormonoterapią. W pracy zawarł ocenę wartości predykcyjnej prezentowanej wcześniej skali prognozy przeżycia chorych. Analizując dane pochodzące z obserwacji 670 chorych leczonych w ramach 24 badań klinicznych prowadzonych w latach 1975–1996 w macierzystym ośrodku, ocenił medianę czasu przeżycia pacjentów leczonych systemowo. Wyniosła ona dla poszczególnych grup prognostycznych o dobrym, średnim i złym rokowaniu odpowiednio 20, 10 i 4 mies. Autor wykazał, że mediany czasów przeżycia dla chorych leczonych metodą immunoterapii opartej o IFN- α i/lub IL-2 były znamienne statystycznie wyższe w porównaniu z chorymi leczonymi chemioterapią lub hormonoterapią, z zastrzeżeniem, że dotyczy to czasów przeżycia w grupach o dobrym i średnim rokowaniu (27 i 12 mies. vs 15 i 7 mies.).

W roku 2004 [22] badacze z tego samego ośrodka zweryfikowali skalę Mozera, opierając się na danych z I obserwacji 308 chorych leczonych w ramach 33 badań klinicznych (8 badań fazy I, 25 badań fazy II i III, prowadzonych w latach 1987–2002). Stwierdzili oni, że do niekorzystnych czynników rokowniczych należałoby dołączyć takie parametry, jak wcześniejsza radioterapia i liczbę miejsc przerzutowania (>2). Wtedy niezbędne jest dokonanie przesunięcia w ocenie prognozy przeżycia i za osoby o dobrym rokowaniu uznać te bez czynników ryzyka lub z jednym czynnikiem; o średnim rokowaniu – z 2 czynnikami ryzyka; niekorzystna prognoza wiązałaby się z obecnością co najmniej 3 czynników ryzyka.

W 2002 r. [23] ukazała się publikacja omawiająca obserwacje badaczy grupy francuskiej z lat 1992–1998, oparta na danych z 5 prospektywnych wieloośrodkowych badań klinicznych i grupie 782 chorych. Wynika z niej, że niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi są:

- obecność objawów toczącego się stanu zapalnego (CRP \geq norma),
- stan ogólny ECOG \geq 1,
- czas od diagnozy pierwotnej do momentu powstania przerzutów krótszy niż 12 mies.,
- obniżony poniżej dolnej granicy normy poziom hemoglobiny,
- większa niż 1 liczba okolic zajętych przerzutowo,
- neutrofilia $>7,5 \times 10^3/\mu\text{l}$,
- podwyższony >100 U/l poziom fosfatazy alkalicznej,
- obecność przerzutów do wątroby; obecność przerzutów do kości,
- obecność przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia.

Dodatkowo stwierdzono, że czynnikami ryzyka szybkiej progresji pomimo prowadzonego leczenia immunoterapią (niezależnie od schematu) są:

- obecność przerzutów do wątroby,
- czas od diagnozy pierwotnej do momentu powstania przerzutów krótszy niż 12 mies.,
- neutrofilia $>7,5 \times 10^3/\mu\text{l}$;
- większa niż 1 liczba okolic zajętych przerzutowo;
- obniżony poniżej dolnej granicy normy poziom hemoglobiny;
- obecność objawów toczącego się zapalenia (CRP \geq U/l, SR \geq 100 U/l);
- obecność przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia.

We wspomnianym już wyżej badaniu, przeprowadzonym w Klinice Onkologii CSK MON WIM na grupie 77 chorych poddanych skojarzonemu leczeniu cytokinami dokonano również analizy w poszukiwaniu czynników prognostycznych i predykcyjnych. Modele prognostyczny i predykcyjny skonstruowano w oparciu o metodę regresji Coksa oraz metodę regresji logistycznej dla danych przedstawionych w skali dychotomicznej. Wykorzystując metodę Kaplana-Meiera stwierdzono, że potencjalnymi niezależnymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi są: obecność przerzutów tylko w płucach (1), brak obecności przerzutów do narządów miękkich (2), czas od nefrektomii do rozpoczęcia leczenia badanym schematem dłuższy niż 2 lata (3), zastosowanie przynajmniej 2 kursów leczenia schematem badanym (4), czas trwania odpowiedzi na leczenie schematem nie krótszy niż 3 mies. ($p < 0,055$) (5). Metodą Coksa skonstruowano model prognostyczny stwierdzając, że czynnikami prognostycznymi są zmienne (1), (4) i (5) ($p < 0,001$). Znalaziono jeden potencjalny korzystny czynnik predykcyjny, odnosząc go do czasu do progresji. Jest nim zastosowanie więcej niż 2 kursów leczenia schematem badanym. Testem Chi² oceniono istotność korelacji pomiędzy szybką progresją choroby nowotworowej, a zmiennymi niezależnymi. Zidentyfikowano w ten sposób potencjalne czynniki predykcyjne dla szybkiej progresji choroby nowotworowej w trakcie prowadzonego leczenia. Są nimi stopień złośliwości histopatologicznej guza pierwotnego, zastosowanie nie więcej niż 2 kursów leczenia badanym schematem i co ciekawe – brak reakcji skórnej (rumień, wyprysk jako efekt uboczny) w trakcie leczenia badanym schematem.

Z dużą nadzieją oczekuje się na wyniki poszukiwań bardziej specyficznych czynników prognostycznych, których źródłem może być materiał genetyczny komórek osoby chorej – zwłaszcza pochodzący z komórek nowotworowych. Trwają intensywne badania z wykorzystaniem zaawansowanych technik biologii molekularnej. Nadal większość tych danych wymaga potwierdzenia ich rzeczywistej wartości. Dziś warto wspomnieć o dwóch potencjalnie wartościowych molekularnych czynnikach prognostycznych i predykcyjnych. Pierwszy to nadekspresja EphA2 (*epithelial cell kinase* – ECK) obserwowana w ponad 90% przypadków raka nerki. Białko to koreluje z fenotypem przerzutowym raka nerki, wyższy poziom nadekspresji receptora na powierzchni komórek guza niekorzystnie wpływa na rokowanie pacjentów [24]. Drugi – anhidraza węglanowa IX (CA IX) – białko odgrywające rolę w regulacji pH wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego. Jego ekspresja, ograniczona w warunkach

prawidłowych do komórek nabłonkowych śluzówki żołądka i nabłonka dróg żółciowych, jest znacząco podwyższona w ponad 90% przypadków raka jasnokomórkowego nerki. W komórkach prawidłowych pozostaje pod kontrolą HIF-1 (*hipoxia-inducible factor 1* – czynnik indukowany hipoksją) czynnika zajmującego szczególne miejsce w molekularnym patomechanizmie rozwoju raka nerki. HIF-1 z kolei kontrolowany jest na etapie biosyntezy przez kompleks kinazy serynowo-treoninowej Akt–m-TOR, a na etapie potranslacyjnym przez supresorowe białko VHL. Określenie roli CA IX wydaje się być bardzo istotne, choć wymaga jeszcze potwierdzenia. Z jednej strony – zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anty-CA IX skoniugowanego z radioznanym izotopem pozwala na poszukiwanie ognisk raka nerki [25]. Z drugiej strony – immunohistochemiczne badanie tkanki nowotworowej guza pierwotnego metodą mikromacierzy i skorelowanie go z przebiegiem klinicznym pozwoliło stwierdzić zależność pomiędzy procentem komórek nowotworu z ekspresją CA IX i przeżyciem [26]. Co więcej okazuje się, że poziom ekspresji ma również wartość predykcyjną dla odpowiedzi na leczenie IL-2 [27] – analiza przeprowadzona w cytowanej publikacji umożliwiła określenie wartości 85% jako odcięcia pomiędzy dobrą a złą prognozą oraz korzystną i niekorzystną predykcją. Niska ekspresja u chorych z przerzutowym rakiem nerki wiąże się ze złym rokowaniem.

Podsumowując należy stwierdzić, że po umiejętnej i ostrożnej kwalifikacji chorych do leczenia cytokinami można spodziewać się poprawy niezadowolających obecnie, efektów zastosowania immunoterapii IFN- α i/lub IL-2. Efektem końcowym, do którego należy zmierzać, powinno być nie tyle osiągnięcie wysokiego odsetka odpowiedzi, ale rzeczywiste wydłużenie życia chorych poddanych leczeniu. Zastosowanie immunoterapii u pacjentów z korzystnymi czynnikami rokowniczymi, często pokrywającymi się z czynnikami predykcyjnymi do odpowiedzi na to leczenie, znacząco wydłuży czas przeżycia chorych z przerzutowym rakiem nerki. Dalsze badania są konieczne, tym bardziej że pomimo długoletniej praktyki ze stosowaniem cytokin nadal nieznanym jest optymalny sposób ich podawania. Tylko duże wieloośrodkowe randomizowane badania kliniczne są w stanie rozstrzygnąć kwestię zasadności takiego leczenia.

Immunoterapia rozsianego raka nerki w dobie terapii celowanych

Od kilku lat prowadzone są intensywne badania nad zastosowaniem leków nowej generacji. Wiąże się z nimi duże nadzieje. Osiągnięcia biologii molekularnej pozwoliły zidentyfikować mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie komórek nowotworowych, ich proliferację i ekspansję. Znaczna część zjawisk składających się na patomechanizm rozwoju raka nerki jest efektem zaburzonej aktywności specyficznych receptorowych białek błonowych i wtórnie kaskady uruchamianych przez nie przemian [28–41]. Substancjami hamującymi zdolność hamowania nieprawidłowo funkcjonujących szlaków przesyłu sygnałów od receptora błonowego do cytoplazmy i dalej – do jądra komórkowego, w efekcie końcowym hamującymi aktywność czynników transkrypcyjnych i ekspresję białek odpowiedzialnych za kluczowe dla rozwoju

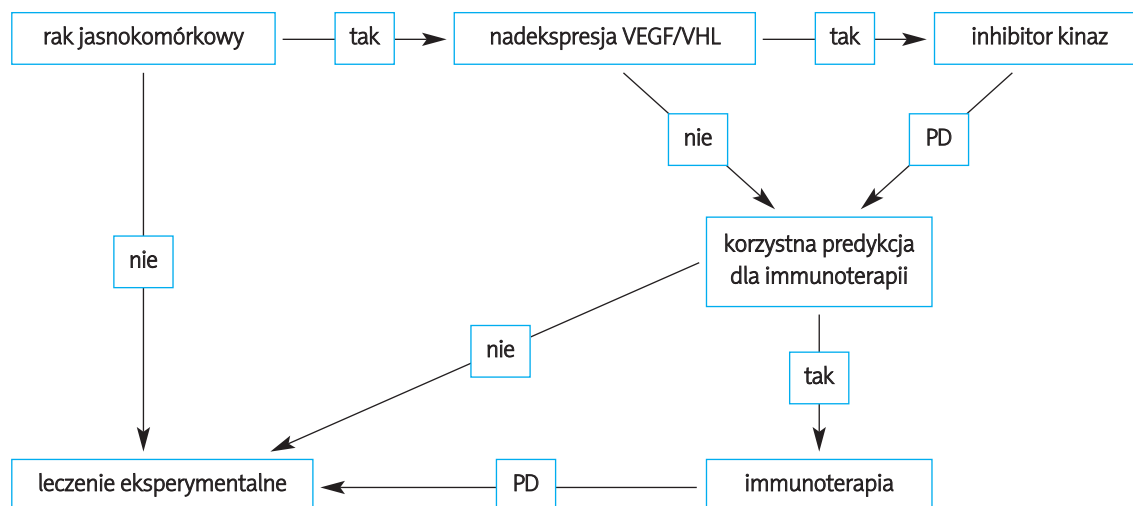
nowotworu procesy, są tzw. małe molekuly – związki wiążące się mniej lub bardziej specyficznie z częścią kompleksu receptorowego, jakim są kinazy tyrozynowe.

Kinazy tyrozynowe są złożonymi białkami błonowymi: domena zewnątrzkomórkowa pełni rolę receptorową i w sposób swoisty wiąże się z właściwym dla siebie ligandem, np. z czynnikami wzrostu: naczyniowo-śródbłonkowym (VEGF – *vascular endothelial growth factor*), płytkopochodnym (PDGF – *platelet derived growth factor*) itp., podczas gdy część wewnątrzkomórkowa ma aktywność enzymatyczną. Najważniejszymi kinazami tyrozynowymi związanymi z patomechanizmem rozwoju nowotworów są kinazy związane z receptorami: PDGFR α i β , VEGFR (FLT-1 i KDR), KIT, FLT-3 i RET. Ich nieprawidłowe pobudzenie następuje na drodze mutacji trwale modyfikujących budowę i funkcję białka, lub na zasadzie pobudzających pętli autokrynnego sprzężenia zwrotnego. Ostatecznie dochodzi do rozwoju komórki o fenotypie nowotworowym. Charakteryzują ją zaburzony wzrost, nieśmiertelność, zdolność naciekania i tworzenia odległych przerzutów. Innym, niemniej ważnym zjawiskiem składającym się na patomechanizm rozwoju raka nerki jest neoangiogeneza. Terminem tym określa się tworzenie nowych naczyń krwionośnych (i limfatycznych), umożliwiających dalszy rozwój guza. Jest ona kolejnym ważnym celem dla nowych leków – przeciwciał monoklonalnych i tzw. małych molekul.

Przykładami nowych leków są Avastin (bevacizumab), Torisel (temsirolimus), Nexavar (sorafenib), Sutent (sunitinib). Najlepiej znane są 2 ostatnie. Udowodniły one skuteczność w zakrojonych na skalę globalną randomizowanych badaniach III fazy, w których stosowane były jako 2. linia leczenia u chorych, którzy nie odnieśli korzyści z immunoterapii, a następnie w pierwszej linii leczenia vs IFN- α . Oprócz znamiennej lepszej tolerancji i wygody stosowania w porównaniu z cytokiną, leki te pozwalają uzyskać 2-krotnie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie w porównaniu z immunoterapią oraz znamienne wydłużają czas do progresji choroby nowotworowej (PFS – *progression-free survival*). Oczekuje się danych dotyczących wpływu Sutentu i Nexavaru na całkowity czas przeżycia chorych (OS – *overall survival*) poddanych leczeniu.

Oba leki zostały już zarejestrowane do leczenia chorych z zaawansowanym lub rozsianym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii cytokinami, a Sutent może być stosowany również jako pierwsza linia leczenia.

Pojawienie się nowych aktywnych leków, dających możliwość skutecznego leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerki jest bez wątpienia znakiem postępu dokonującego się w praktyce klinicznej. Prawdą jest, że zawężają one pole do zastosowania immunoterapii, ale jej nie rugują. W tworzonych algorytmach postępowania z chorymi z rozsianym rakiem nerki również ta metoda będzie miała swoje miejsce (ryc. 1) [42]. Dzieje się tak z kilku powodów. Przede wszystkim należy podkreślić, że dobrze znanym jest fakt, iż istnieje grupa pacjentów, którzy mogą skorzystać z tej opcji leczenia. Zastosowanie cytokin daje możliwość uzyskania obiektywnych, utrzymujących się długo remisji. W przypadku odpowiedzi całkowitych trwają one latami nierzadko dając podstawy do tego, by uznać je za efekt wyleczenia. Jak do tej pory i przy obecnie stosowanym dawkowaniu oraz skojarzeniach leków nowej generacji takich obserwacji nie udało się poczy-



Ryc. 1. Proponowany algorytm postępowania z chorymi w przypadku stwierdzenia przerzutowego raka nerki [42]

Fig. 1. Speculative treatment paradigm for advanced renal cell cancer; VHL – von Hippel-Lindau; VEGF – vascular endothelial growth factor [42]

nić. Kolejnym zagadnieniem jest optymalna sekwencja stosowania poszczególnych grup leków. Nieznany pozostaje wpływ zastosowania IFN- α i/lub IL-2 w pierwszej linii leczenia na efektywność inhibitorów kinaz tyrozynowych zastosowanych w przypadku niepowodzenia immunoterapii. Nie wiadomo czy z włączeniem terapii celowanej należy czekać do progresji raka nerki u osób otrzymujących już immunoterapię. Nie wiadomo również, jak prezentowałyby się skuteczność leczenia cytokinami, gdyby sekwencję odwrócić i wcześniej zastosować małe molekuly z grupy inhibitorów kinaz. Natomiast wiadomo już teraz, że skuteczność niektórych nowych leków, jak np. temsirolimusu (CCI-779), jest większa, kiedy zostaną zastosowane w skojarzeniu z IFN- α .

Na wyjaśnienie wielu kwestii trzeba będzie poczekać do momentu zaprojektowania, przeprowadzenia i przeanalizowania danych płynących ze stosowanych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. von Roemeling R, Hrushesky WJ. Determination of the therapeutic index of floxuridine by its circadian infusion pattern. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 386-93.
2. von Roemeling R, Hrushesky WJ. Circadian patterning of continuous floxuridine infusion reduces toxicity and allows higher dose intensity in patients with widespread cancer. *J Clin Oncol* 1990; 7: 1710-9.
3. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 195-209.
4. Bloom HJ, Baker WH, Dukes CE, Mitchley BC. Hormone-dependent tumour of the kidney. I. The estrogen-induced renal tumour of the syrian hamster: hormone treatment and possible relationship to carcinoma of the kidney in man. *Br J Cancer* 1963; 17: 611-46.
5. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of IFN alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859-67.
6. 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.
7. deKernion JB, Sarna G, Figlin R, Lindner A, Smith RB. The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. *J Urol* 1983; 130: 1063-6.

8. Quesada JR, Swanson DA, Trindade A, Gutterman JU. Renal cell carcinoma: antitumor effect of leukocyte interferon. *Cancer Res* 1983; 43: 940-7.
9. Muss MB. Renal cell carcinoma, in interferons-clinical applications. In: *Biologic therapy of cancer*. deVita (eds.). Williams & Wilkins Lipincott, Philadelphia 1991; 298.
10. Schomburg A, Kirchner H, Fenner M, Menzel T, Poliwoda H, Atzpodiern J. Lack of therapeutic efficacy of tamoxifen in advanced RCC. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 737-40.
11. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1485-92.
12. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Aebersold PM, Linehan WM, Seipp CA, White D. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg* 1989; 210: 474-84.
13. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987; 316: 889-97.
14. Negrier S, Philip T, Stoter G, et al. Interleukin-2 with or without LAK cells in metastatic renal cell carcinoma: a report of a European multicenter study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 Suppl. 3: S21-8.
15. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 688-96.
16. Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Fyfe G. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: S70-2.
17. Gold PJ, Thompson JA, Markowitz DR, Neumann S, Fefer A. Metastatic renal cell carcinoma: long-term survival after therapy with high-dose continuous-infusion interleukin-2. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 Suppl. 1: S85-91.
18. Yang JC, Rosenberg SA. An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for treatment of metastatic renal cell cancer. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 Suppl. 1: S79-84.
19. Dutcher JP, Atkins M, Fisher R, et al. Interleukin-2-based therapy for metastatic renal cell cancer: the cytokine working group experience, 1989-1997. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 Suppl. 1: S73-8.
20. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara I. Survival and prognostic stratification of 670 Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-40.

21. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz M. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1928-35.
22. Mekhail T. Validation and extension of Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma, The third International Kidney Cancer Symposium, Chicago, Nov 2004.
23. Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol* 2002; 13: 1460-8.
24. Storkus W. RCC antigens and the Immune Response, The third International Kidney Cancer Symposium, Chicago, Nov 2004.
25. Oosterwijk E, Bander RH, Divigi CR, et al. Antibody localisation in human renal cell carcinoma; phase I study of monoclonal antibody G250. *J Clin Oncol* 1993; 11: 738-50.
26. Bui M, Seligson D, Han KR, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 802-11.
27. Atkins M, McDermott DF, Regan M. Carbonic anhydrase IX expression predicts for renal cell cancer (RCC) patients response and survival to IL-2 therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 383.
28. Beghini A, Larizza L, Cairoli R, Morra E. C-Kit activating mutations and mast cell proliferation in human leukemia. *Blood* 1998; 92: 701-3.
29. Cherrington JM, Strawn LM, Shawver LK. New paradigms for treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv Cancer Res* 2000; 79: 1-38.
30. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Molec Med* 1999; 77: 527-43.
31. Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell* 1998; 94: 715-25.
32. 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.
33. Gilliland DG, Giffin JD. Role of FLT3 in leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 274-81.
34. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
35. 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.
36. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFR activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
37. 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.
38. 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.
39. Reilly JT. Class III receptor tyrosine kinases: Role in leukaemogenesis. *Br J Haematol* 2002; 116: 744-57.
40. Schlessinger J, Ullrich A. Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 1992; 9: 383-91.
41. Shimizu A, O'Brien KP, Sjoblom T, et al. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I alpha 1/prolate-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.
42. Eisen T. Renewed hope for patients with advanced renal cell cancer: Cinderella comes of age. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1106-08.

Adres do korespondencji

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