

Wiodącą rolę w postępie terapii raka nerki odgrywają inhibitory kinaz tyrozynowych, takie jak sorafenib czy sunitinib, których skuteczność terapeutyczna jest dobrze udokumentowana. Ciągłe badania, z nadziejami na rychłą rejestrację, są inhibitory kinazy szlaku m-TOR (*mammalian target of rapamycin*), pochodne rapamycyny (CCI-779, RAD001, AP23576).

Rapamycyna nazywana inaczej sirolimusem jest naturalnym antybiotykiem makrolidowym produkowanym przez szczep bakterii z gatunku *Streptomyces hygroscopicus*. Początkowo używano jej w terapii immunosupresyjnej, obecnie prowadzonych jest wiele badań dotyczących jej zastosowania w leczeniu nowotworów. W terapii raka nerki badano rozpuszczalną w wodzie pochodną rapamycyny – CCI-779 (temsirolimus). Badanie II fazy udowodniło kliniczną korzyść z zastosowania leku u 51% chorych z czasem do progresji wynoszącym ok. 6 mies. i czasem przeżycia wynoszącym ok. 15 mies. W badaniu III fazy stwierdzono wydłużenie czasu średniego przeżycia o 3,5 mies. oraz 1,8-miesięczną poprawę czasu do progresji u chorych leczonych temsirolimusem w stosunku do wyników terapii interferonem (IFN), brak większego zysku ze skojarzenia obu leków, oraz lepszą tolerancję leczenia za pomocą CCI-779 u chorych ze złymi czynnikami prognostycznymi.

Wydaje się, że nadszedł obecnie czas na kojarzenie leków z różnych grup – przeciwciał monoklonalnych, cytokin, inhibitorów różnych kinaz – co pozwoli na osiągnięcie lepszych i bardziej trwałych efektów terapeutycznych. Coraz większą rolę w kwalifikacji do leczenia będzie odgrywał profil genetyczny nowotworu, który pozwoli zastosować odpowiednie, tak bardzo drogie leki i spowodować, że rak nerki rzeczywiście stanie się chorobą przewlekłą, na co z ogromną czekają nadzieją chorzy.

Słowa kluczowe: rak nerki, temsirolimus, terapia.

Temsirolimus w terapii raka nerki

Temsirolimus in therapy of renal cell cancer

Paweł Nurzyński, Jakub Żołnierczyk, Sylwia Oborska, Anna Waśko-Grabowska, Piotr Rzepecki

Klinika Onkologii, CSK MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Ostatnie lata przyniosły ogromny przełom w terapii raka nerki. Rozwój biologii molekularnej pozwolił na wyodrębnienie wielu substancji, mogących mieć zastosowanie w leczeniu tej choroby. Kluczową rolę odegrały inhibitory kinaz tyrozynowych, takie jak sorafenib czy sunitinib, których skuteczność terapeutyczna jest mocno udokumentowana. Substancjami wciąż badanymi, oczekującymi na rejestrację są inhibitory kinazy szlaku m-TOR, pochodne rapamycyny (CCI-779, RAD001, AP23576).

Rapamycyna czyli sirolimus jest naturalnym antybiotykiem makrolidowym, produkowanym przez szczep bakterii z gatunku *Streptomyces hygroscopicus*. Substancję tę wykryto w 1972 r. na Wschodniej Wyspie Rapa Nui (stąd nazwa). Początkowo miała mieć zastosowanie jako lek przeciwgrybiczy. Po wielu perturbacjach, badania skuteczności tego leku w terapii nowotworów rozpoczęto ponownie w 1988 r., jednak pierwszym zastosowaniem sirolimusu okazało się leczenie immunosupresyjne. Rapamycyna łączy się z immunofiliną FK506 białka wiążącego (FKBP12). Kompleks rapamycyna-FKBP12 hamuje kinazę mTOR. Rapamycyna hamuje proliferację komórek T indukowaną antygenami, lektynami, alloantygenami oraz wiązanie się przeciwciał monoklonalnych z receptorami na powierzchni komórek T. Substancja ta może zapobiegać proliferacji indukowanej cytokinami, takimi jak interleukiny – IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, insulinopochodny czynnik wzrostu (IGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF – *platelet derived growth factor*) i czynniki stymulujące powstawanie kolonii (CSFs – *colony stimulating factors*) [1].

Rapamycyna została zaaprobowana przez FDA (*Food and Drug Administration*, Agencja ds. Żywności i Leków) w terapii immunosupresyjnej w połączeniu ze steroidami oraz cyklosporyną, stosowanej w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu. Następnie uzyskała akceptację w Europie, jako lek w terapii podtrzymującej. Co ciekawe, rapamycyna raczej zmniejsza potransplantacyjne ryzyko chorób limfoproliferacyjnych w przeciwieństwie do cyklosporyny, poza tym nie jest tak toksyczna dla nerek. Do ciekawych zastosowań rapamycyny należy zapobieganie restenozie naczyń wieńcowych. Używa się jej do powlekania stentów [1].

Kinaza mTOR została zidentyfikowana w 1994 r. Stwierdzono, że jest kinazą serynowo-treoninową, połączoną z białkiem komórkowym FKBP12 (białko wiążące FK506). Białka TOR są potrzebne do zainicjowania translacji i przejścia komórki z fazy G0/G1 do fazy S. Kinaza jest również zaangażowana w procesy odżywcze komórki (reguluje procesy kataboliczne i anaboliczne). mTOR wpływa na translację specyficznych mRNA za pomocą fosforylacji kilku różnych białek transkrypcyjnych, głównie 4E-BP1, p70S6K, eEF2. Ma wpływ antyapoptotyczny za pomocą p70S6K i fosforylacji białka Bad. W jądrze komórkowym działa proapoptotycznie – po fosforylacji białka p53 i indukcji Bax wywołuje apoptozę. mTOR wpływa na cykl komórkowy za pomocą zwiększonego obrotu cykliny D1 na poziomie mRNA i białka oraz zmniejszając eliminację cyklinozależnego inhibitora kinazy p27. Dodatkowo mTOR zmniejsza aktywność cyklino-A-zależnej kinazy w gwałtownie namnażających się komórkach. Główna rola mTOR w translacji białek polega na kontroli syntezy białek mięśni szkie-

Tyrosine kinase inhibitors play the leading role in progress in therapy of renal cell cancer. The value of sunitinib and sorafenib was very well documented in many clinical trials. mTOR kinase inhibitors (CCI-779, RAD001, AP23576) are being studied and have a big chance to be approved for cancer therapy.

Rapamycin, also named sirolimus, is a natural antibiotic produced by *S. hygroscopicus*. Initially an immunosuppressive drug, recently many clinical trials with rapamycin derivatives are provided in different tumours. Temsirolimus (CCI-779) is a derivative of rapamycin more soluble in water. It has been studied in phase II and III trials in renal cell cancer. Phase II trial proved a clinical benefit for 51% of patients with median time to tumour progression 5.8 months and median survival 15.0 months. In the phase III trial temsirolimus gave 3.6 months (49%) improvement in median OS and 1.8 months (95%) improvement in median PFS compared with interferon (IFN). The combination of temsirolimus and interferon did not significantly improve overall survival as compared with IFN. CCI-779 was better tolerated than IFN.

We think that this is a good time for combination of different drugs such as: monoclonal antibodies, kinase inhibitors, cytokines. These “cocktails” give a big chance for a patient with metastatic renal cell cancer that kidney cancer will be a chronic disease.

Key words: renal cell cancer, temsirolimus, therapy.

letowych. Bierze również udział w syntezie białek neuronalnych [1]. Jak widać rapamycyna może więc oddziaływać na szereg procesów zachodzących w komórce, m.in. indukować zależną od p53 apoptozę, hamować mechanizm onkogenezy i neoangiogenezy, indukowany przez PI3K (*phosphatidylinositol 3 kinase*, kinaza 3-fosfatydylinozytolu) lub Akt (kinaza białkowa B).

CCI-779 wiąże się z immunofiliną FKBP, kompleks ten hamuje aktywność kinazy mTOR, czego dowodzi blokowanie fosforylacji czynnika inicjującego translację 4E białka wiążącego – 1 i 40S białka rybosomalnego p70S6 kinazy. Te zmiany powodują zahamowanie komórek w fazie G1. Aktywatorem mTOR jest kinaza serynowo-treoninowa Akt. Natomiast aktywność Akt jest regulowana przez kinazę PI3 i gen supresorowy PTEN (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*, gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 10). Z badań przedklinicznych wynikało, że CCI-779 może być użyteczny w terapii guzów z tą mutacją. Pomimo że w raku nerki nie spotyka się tej mutacji, jego ekspresja jest jednak zaburzona. Ponadto szlak mTOR może być zaangażowany w rozwój dziedzicznych form raka nerki u chorych ze stwardnieniem guzowatym. Wreszcie aktywacja mTOR zwiększa ekspresję HIF-1 α (*hypoxia-inducible factor*, czynnik indukowany hipoksją), który za pomocą m.in. VEGF (*vascular endothelial growth factor*, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu) i PDGF (płytkopochodny czynnik wzrostu) może mieć wpływ na neoangiogenezę [2].

CCI-779 jest rozpuszczalnym w wodzie estrem rapamycyny, opracowanym przez Wyeth Ayerst. Pochodna ta została przygotowana w celu podawania dożylnego. CCI-779 wykazuje aktywność przeciwnowotworową w stosunku do następujących modeli komórkowych ludzkich nowotworów:

- glejaków,
- *rhabdomyosarcoma*,
- PNET (*primitive neuroectodermal tumors*, prymitywne guzy pochodzenia neuroektodermalnego), takich jak *medulloblastoma*,
- nowotworów głowy i szyi,
- nowotworów prostaty,
- nowotworów trzustki,
- nowotworów piersi.

Nowotwory z mutacją genu PTEN są bardziej wrażliwe na zahamowanie wzrostu guza, niż guzy bez tej mutacji.

Początkowo w badaniach I fazy lek podawany był przez 5 dni co 2 tyg. Wśród działań niepożądanych przeważała:

- toksyczność dermatologiczna (aseptyczne zapalenie mieszków włosowych, rumieniowa plamista wysypka, reakcje wypryskowe, sucha skóra, zmiany opryszczkopodobne, choroby paznokci),
- średnie działanie mielosupresyjne: głównie małopłytkowość,
- zapalenie błon śluzowych,
- hipercholesterolemia,
- odwracalny spadek poziomu testosteronu,
- bezobjawowa hipokalcemia.

Wśród chorych, którym podawano lek zwiększając dawki co tydzień, zaobserwowano pojawienie się epizodów choroby dwubiegunowej. Objawy uboczne, które ograniczały dawkę leku, to reakcje skórne oraz zapalenie błon śluzowych. Toksyczność skórna ustępowała samoistnie, bez redukcji dawki bądź opóźnienia. W badaniach I fazy skuteczna dawka wahała się od 15–220 mg/m² i nie stwierdzono większego zysku klinicznego z wyższej dawki, więc w kolejnych fazach badań można było zastosować dawki niższe od tych ograniczonych toksycznością.

W badaniach I fazy zaobserwowano dobre odpowiedzi u chorych z rakiem płuca, nerki, piersi oraz guzami neuroendokrynnymi. Nieco gorsze wyniki osiągnięto w przypadku mięsaków, guzów endometrium i szyjki macicy. W oparciu o badania farmakokinetyczne ustalono, że w badaniach II fazy zostaną zastosowane dawki 25 mg, 75 mg oraz 250 mg u pacjentów z rakiem piersi i nerki [1].

W badaniu II fazy u 111 pacjentów z rakiem zaawansowanym nerki opornym na leczenie zastosowano powyższe 3 dawki leku. Pacjenci otrzymywali dawki leku 25 mg, 75 mg, 250 mg co tydzień, w 30-minutowym wlewie. Leczenie było kontynuowane do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. Jako premedykację chorzy otrzymywali difenhydraminę. Istniała możliwość redukcji dawki leku w zależności od stopnia toksyczności. Ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono wg kryteriów WHO co 8 tyg., dodatkowo oceniając MR – *minor response* (zmniejszenie się zmian $\geq 25\%$, ale $< 50\%$). Punktem końcowym badania był obiektywny współczynnik odpowiedzi. Oceniano również czas do progresji (TTP – *time to tumor progression*), przeżycie. W analizie zastosowano metodę Kaplana-Meiera oraz do porównania test *log-rank*. Do oceny pojawiania się objawów ubocznych w poszczególnych grupach zastosowano test dokładności Fishera. Przeprowadzono również badania farmakokinetyczne oceniając stężenie CCI-779 oraz sirolimusa [2].

Do badania zostało włączonych 111 chorych, z czego odpowiednio 36, 38 i 37 pacjentów otrzymywało dawki 25 mg, 75 mg i 250 mg. Średni wiek wynosił 57 lat. Liczba chorych w stanie ogólnym z oceną wg skali ECOG 1 była mniejsza w grupie leczonej dawką 250 mg. 83% pacjentów miało zajęte przerzutami 2 lub więcej narządów, a 51% chorych było po 2 lub więcej liniach leczenia.

Pacjenci otrzymali średnio 19 wlewów, a średni czas udziału w badaniu wyniósł 5,6 mies. Oczywiście, liczba podań i czas udziału w badaniu zmniejszał się w zależności od wysokości dawki. Średnia dawka leku na tydzień i kumulacyjna wyniosła odpowiednio 22 i 456 mg dla grupy dawki 25 mg, 54 i 977 mg dla grupy dawki 75 mg oraz 171 i 3412 mg dla grupy dawki 250 mg.

U jednego chorego z przerzutami do płuc, otrzymującego dawkę 250 mg, stwierdzono całkowitą remisję. U 2 pacjentów z grupy dawki 25 mg, u 3 z grupy dawki 75 mg i u 2 z grupy dawki 250 mg stwierdzono częściową remisję. Obiektywny współczynnik odpowiedzi wyniósł 7% (95%CI – *confidence interval*, 3,2–13,7). Dodatkowo u 29 pacjentów zanotowano MR (26%). U 51 % chorych odnotowano korzyść kliniczną – CR (*complete response* – całkowita odpowiedź), PR (*partial response* – częściowa odpowiedź), MR, SD (*stable disease* – stabilizacja choroby).

Średni czas do progresji wyniósł 5,8 mies., a w poszczególnych populacjach 6,3 (25 mg), 6,7 (75 mg), 5,2 (250 mg). Średni czas przeżycia wyniósł 15 mies., a w poszczególnych grupach 13,8 (25 mg), 11 (75 mg), 17,5 (250 mg). Prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat w całej populacji wyniosło 29%, a w grupach odpowiednio 24% (25 mg), 26% (75 mg), 36% (250 mg) [2].

Ze 111 pacjentów włączonych do badania 110 otrzymywało CCI-779 i było ocenianych pod kątem bezpieczeństwa leku. Najczęstszym działaniem ubocznym leku była plamisto-grudkowa wysypka (76%), zapalenie błon śluzowych (70%), osłabienie (50%), nudności (43%). Objawy uboczne w stopniu 3. i 4. wg CTC (*common toxicity criteria*) pojawiły się z częstością nie większą niż 5% i były to:

- hiperglikemia (17%),
- hipofosfatemia (13%),
- anemia (9%),
- hipertrójglicerydemia (6%).

Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w pojawianiu się objawów ubocznych w poszczególnych grupach. U 6 chorych rozpoznano niespecyficzne zapalenie płuc (u 5 z grupy dawki 75 mg i jednego z grupy dawki 25 mg). 2 chorych zostało wykluczonych z badania, a 4 leczono dalej, przy czym u 2 z nich stwierdzono nawrót zapalenia płuc.

Potrzeba redukcji dawki wynikała z małopłytkowości (20% chorych), zapalenia błon śluzowych (16%), hipertrójglicerydemii (5%), neutropenii (1%). 21 pacjentów przerwało leczenie z powodu objawów ubocznych; odpowiednio 5 (dawka 25 mg), 7 (dawka 75 mg), 9 (dawka 250 mg). Najczęstszym powodem przerwania terapii była plamisto-grudkowa wysypka – leczenia zaprzestano u 5 chorych. Żadna z osób nie zmarła z powodu objawów ubocznych po leczeniu CCI-779 [2].

W badaniach farmakokinetycznych uczestniczyło 16 chorych. Dla CCI-779 stężenie maksymalne oraz AUC (*area under the curve*, pole pod krzywą stężeń) było związane z dawką, ale mniej niż proporcjonalnie. Najwyższe stężenia zanotowano w czasie zakończenia 30-minutowego wlewu. Objętość dystrybucji stanu stacjonarnego (V_{dss}) była wysoka i zwiększała się z wraz dawką, co sugeruje zwiększoną dystrybucję leku w tkankach wraz z podaniem wyższej dawki. Klirens był średni i zwiększał się znacząco przy zwiększaniu dawki, umiarkowanie różnił się u poszczególnych pacjentów. Średni czas półtrwania leku CCI-779 wyniósł ok. 13 godz. Sirolimus pojawiał się szybko wraz z infuzją CCI-779 i jego maksymalne stężenie wynosiło 10–20% stężenia maksymalnego CCI-779. Sirolimus miał dłuższy okres półtrwania (40–57 godz.).

Przeprowadzono również analizę przeżycia, w zależności od prognostycznych czynników ryzyka opracowanych wcześniej przez Motzera. Zmodyfikowano je jedynie w stosunku do oryginału zastępując skalę Karnofskiego $< 80\%$ na ECOG=1, oraz czas od początkowej diagnozy do rozpoczęcia terapii IFN mniejszy niż rok na czas od początkowej diagnozy do rozpoczęcia terapii IFN lub chemioterapię mniejszy niż rok. Pacjenci z niskim i pośrednim ryzykiem przeżywali 2–3-krotnie dłużej w stosunku do chorych z wysokim ryzykiem. Średni czas przeżycia był podobny we wszystkich trzech grupach dawek [2].

Badanie to udowodniło kliniczną korzyść z zastosowania leku u 51% chorych z czasem do progresji wynoszącym ok. 6 mies. i czasem przeżycia wynoszącym ok. 15 mies. Średni czas przeżycia był porównywalny w poszczególnych grupach dawek leku i zależny od grupy rokowniczej, więc zdecydowano o badaniu w kolejnych fazach dawki 25 mg. Stwierdzono, że u chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi CCI-779 może wydłużać przeżycie w stosunku do grupy historycznej leczonej IFN [2].

Kolejne badanie III fazy w raku nerki było właśnie oparte na wnioskach wyciągniętych z badania II fazy. Do badania zakwalifikowano 626 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki grupy o złym rokowaniu (co najmniej 3 z 6 czynników złego rokowania) wcześniej nieleczonych. Złe czynniki rokownicze to:

- LDH $> 1,5$ normy,
- hemoglobina $<$ normy,
- skorygowany poziom wapnia > 10 mg/dl,
- czas od rozpoznania do leczenia $<$ roku,
- stopień Karnofskiego 60–70%,
- wiele organów zajętych przerzutami.

Pierwotnymi punktami końcowymi były 40% poprawa w średnim przeżyciu w ramieniu z temsirolimusem w stosunku do ramienia IFN oraz temsirolimus + IFN vs IFN. Do porównania użyto dwustronnego testu log-rank. Zaplanowano 2 analizy w trakcie badania – jedną po 164 zgonach i następną po 430 zgonach [3].

Chorzy byli przydzielani do trzech grup – terapii IFN (207), terapii CCI-779 (209), lub terapii skojarzonej CCI-779+IFN (210). Otrzymywali IFN w dawkach do 18 mln IU 3 razy w tyg. s.c., CCI-779 w dawce 25 mg i.v. lub skojarzenie CCI-779 w dawce 15 mg i.v. z IFN 6 mln IU s.c. Średni wiek w poszczególnych grupach to odpowiednio 60, 58, 59 lat. We wszystkich grupach przeważali mężczyźni, stanowiąc ok. 80% badanych. Większość chorych, tj. ok. 66% była po nefrektomii i w badaniu histopatologicznym dominował rak jasnokomórkowy nerki (80%). Mniej więcej 60% pacjentów miało więcej niż 3 czynniki złej prognozy [3].

Najczęściej spotykane działania niepożądane ≥ 3 . stopnia wg CTC w poszczególnych grupach to:

- osłabienie IFN – 27%, CCI-779 – 12%, CCI-779+IFN – 30%,
- anemia IFN – 24%, CCI-779 – 21%, CCI-779+IFN – 39%,
- duszność IFN – 8%, CCI-779 – 9%, CCI-779+IFN – 11%.

Procent pacjentów z 3–4-procentowym stopniem toksyczności wg CTC w poszczególnych grupach to odpowiednio 85, 69, 87%. W ramieniu z IFN 40% chorych wymagało redukcji dawki, z CCI-779 – 23%, z CCI-779+IFN – 52%. Progresa choroby była powodem zaprzestania leczenia u 74% (IFN), 82% (CCI-779), 63% (CCI-779+IFN), a objawy uboczne odpowiednio 14, 7, 22% [3].

Średnie przeżycie wyniosło dla grupy z IFN 7,3 mies. (6,1–8,9), z CCI-779 10,9 mies. (8,6–12,7), z CCI-779+IFN 8,4 mies. (6,6–10,2). Stwierdzono 49% zwiększenie średniego przeżycia (ramię CCI-779 vs ramię IFN) oraz 15% (ramię CCI-779+IFN vs ramię IFN). Współczynnik ryzyka dla ramienia CCI-779 wyniósł 0,73 (0,57–0,92, $p=0,0069$), a dla ramienia CCI-779+IFN 0,95 (0,76–1,2, $p=0,6912$). Średni czas do progresji to 1,9 mies. dla grupy leczonej IFN, 3,7 mies. dla grupy z CCI-779 i 3,7 mies. dla grupy z CCI-779+IFN, a czas do niepowodzenia leczenia to odpowiednio 2,1, 4, 3,5 mies. Obiektywny współczynnik odpowiedzi wyniósł odpowiednio 7, 9, 11%, a zysk kliniczny 29, 46, 41% [3].

Wnioski wypływające z tego badania to 3,5-miesięczna poprawa w średnim przeżyciu oraz 1,8-miesięczna poprawa w czasie do progresji u chorych leczonych temsirolimusem w stosunku do IFN, brak większego zysku ze skojarzenia obu leków, oraz lepsza tolerancja leczenia CCI-779 [3].

Wydaje się, że nadszedł obecnie czas na kojarzenie leków z różnych grup – przeciwciał monoklonalnych, cytokin, inhibitorów różnych kinaz, które pozwoli na osiągnięcie lepszych i bardziej trwałych efektów terapeutycznych. Coraz większą rolę w kwalifikacji do leczenia będzie odgrywał profil genetyczny nowotworu, który pozwoli zastosować odpowiednie, tak bardzo drogie leki i spowodować, że rak nerki rzeczywiście stanie się chorobą przewlekłą, na co czekają z ogromną nadzieją chorzy.

2. Atkins B, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized Phase II Study of Multiple Dose Levels of CCI-779, a Novel Mammalian Target of Rapamycin Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Refractory Renal Cell Carcinoma *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-18.

3. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon- α (IFN) or the combination of TEMSR+IFN in the treatment of first-line, poor risk patient with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *adv RCC* (Abstract LBA4). *J Clin Oncol* 2006; 24:18S Suppl.

Adres do korespondencji

dr med. **Paweł Nurzyński**

Klinika Onkologii CSK MON, Wojskowy Instytut Medyczny

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa

e-mail: nurzynski@medicclub.pl

Piśmiennictwo

1. Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol* 2005 16: 525-37.