



Iwona Schymalla, 2020-09-17 11:23

## Bezpieczeństwo i skuteczność. Nowe opcje terapeutyczne w leczeniu rozsialego raka nerki



O leczeniu raka nerki rozmawiamy z dr. hab. Jakubem Żołnierkiem z Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego.

- Na raka nerki co roku zapada w Polsce ok. pięć tysięcy osób.
- Systemowe leczenie rozsialego raka nerki prowadzone jest w oparciu o leczenie sekwencyjne. Pacjent otrzymuje najpierw jedną linię leczenia, która kontroluje chorobę na jakiś czas, po czym wprowadzany jest lek o innym mechanizmie działania.
- Leki antyangiogenne, należące do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych, hamują tworzenie naczyń odżywczych dla guza, a rak nerki jest nowotworem, który tych naczyń szczególnie potrzebuje, ze względu na nasilony metabolizm. Im mniejsza selektywność tych leków tym więcej działań niepożądanych.
- Immunoterapia to wykorzystanie układu odpornościowego, immunologicznego do walki z nowotworem.
- Tiwosanib to lek należący do tzw. selektywnych inhibitorów kinaz tyrozynowych - aktywność leków zależy od liczby białek, które są istotne z punktu rozwoju guza, które dany lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych potrafi hamować.
- Tiwosanib jest lekiem lepiej tolerowanym, ale nadal wysoce aktywnym, bo w porównaniu ze

stosowanymi sunitynibem i pazopanibem charakteryzuje się podobnymi parametrami skuteczności, numerycznie z badania na badanie nawet je przewyższając - dłuższy czas wolny od progresji choroby nowotworowej i dłuższa mediana całkowitego czasu przeżycia.

- U pacjentów, u których spodziewamy się terapii wielomiesięcznej czy wieloletniej, profil toksyczności, tolerancja leczenia, a wtórnie jakość życia, ma ogromne znaczenie.

### **Jak duża jest zapadalność na raka nerki w Polsce?**

To nie jest często występujący nowotwór bowiem są dużo częściej występujące i stanowiące większy problem kliniczny. Niemniej na raka nerki co roku zapada w Polsce ok. pięć tysięcy osób, z niewielką przewagą mężczyzn. Przez ostatnią dekadę obserwowaliśmy systematyczny, powolny wzrost zapadalności. Wydaje się, że krzywa zapadalności osiągnęła teraz plateau. Zobaczymy jak będzie w przyszłości. Nowe statystyki jeszcze nie są publikowane.

### **Alarmujemy, że poszczególne typy nowotworów wykrywane są w bardzo późnym stadium, kiedy już leczenie jest mniej skuteczne. Jak to wygląda w przypadku raka nerki, w jakim stadium jest rozpoznawany?**

Rzeczywiście, tak jak w innych nowotworach i w raku nerki istotnym problemem kiedyś w przeszłości była sytuacja, w której do rozpoznania dochodziło już w momencie rozsiewu. Mieliśmy już więc do czynienia z pacjentem z zaawansowaną chorobą, która dawała liczne objawy i dolegliwości, dekompensowała chorego w różnych aspektach funkcjonowania organizmu, dawała dolegliwości bólowe itd. Ostatnio obserwujemy zmianę tego trendu, bowiem przez rozpowszechnienie dobrej diagnostyki obrazowej do rozpoznania dochodzi dużo wcześniej i bardzo często mamy do czynienia z sytuacjami rozpoznania guza nerki, który potem oczywiście musi być weryfikowany w dokładniejszych badaniach ultrasonograficznych brzucha, wykonywanych z powodu innych objawów czy diagnostyki innych chorób, i jest to niejako rozpoznanie przypadkowe.

### **Panie Doktorze, jakie są wobec tego metody leczenia? Czy klinicyści dysponują wystarczającym orężem, aby sobie poradzić z tą chorobą (no i zakładamy, że są różne linie, bo w różnych stadiach choroby mamy pacjentów)?**

W przypadku choroby ograniczonej do narządu, nie wychodzącej poza nerkę, dominują metody leczenia operacyjnego. W zasadzie chirurgia jest najlepszą i najskuteczniejszą i rekomendowaną formą postępowania. W zależności od wielkości guza i jego lokalizacji są to zabiegi bardziej i mniej oszczędzające. Istnieje współcześnie trend, aby bardziej usuwać sam guz z pewnym marginesem narządu, zachowując jak największą część zdrowego miększu nerki, co poprawia rokowanie i daje możliwości funkcjonowania w przyszłości. Natomiast im większe zaawansowanie, tym problem resekcji jest coraz większy. U części pacjentów leczenie nie może być wykonane w sposób radykalny z racji na naciekanie na sąsiednie narządy, duże naczynia, ścianę jamy brzusznej, wątrobę, śledzionę, w zależności od lokalizacji zmiany. W chorobie rozsianej w zasadzie myślimy już o leczeniu przede wszystkim systemowym. Leczenie chirurgiczne ma również znaczenie. Nefrektomia cytoredukcyjna, a więc usunięcie nerki z guzem, pomimo istnienia przerzutów odległych, jest nadal zalecanym postępowaniem, choć istnieje trend coraz bardziej rozpowszechniony i o oczywiście udokumentowanej skuteczności, aby z nefrektomią nie spieszyć się, a rozpocząć od leczenia systemowego. Tutaj to postępowanie musi być indywidualizowane. W niektórych przypadkach np. przerzutów do kości czy mózgu stosujemy również radioterapię. Im większe więc zaawansowanie choroby nowotworowej, tym mniejsza rola chirurgii a większa leczenia systemowego, oczywiście po indywidualnym zweryfikowaniu sytuacji klinicznej i ustaleniu toku postępowania.

### **Bez wątplenia rozsiana postać raka nerki jest wyzwaniem dla lekarza klinicysty. Co zmieniło dla pacjentów wprowadzenie inhibitorów kinaz tyrozynowych, czyli leków antyangiogennych, właśnie do leczenia w zaawansowanych stadiach?**

To jest klasa leków, które weszły do praktyki klinicznej około dziesięciu lat temu. Ówczesnie stanowiły przełom w leczeniu, dając większe korzyści terapeutyczne względem starszych metod jak chemioterapia, która ma teraz marginalne znaczenie, czy immunoterapia z wykorzystaniem cytokin. Leki angiogenne działają nie bezpośrednio na guz, ale hamują tworzenie naczyń odżywczych dla guza. A rak nerki jest tym typem nowotworu, który tych naczyń odżywczych potrzebuje, bo ma bardzo nasilony metabolizm. Są to dobrze ukrwione guzy, wobec czego podawanie leków, które hamują tworzenie naczyń odżywczych czy niszczą już te, które powstały, powoduje przynajmniej stabilizację choroby nowotworowej. Postęp, jaki oferują leki angiogenne, względem starszych metod leczenia, to znaczące zwiększenia odsetka obiektywnej odpowiedzi, a więc liczby osób, u których guz się kurczy pod wpływem leczenia. To wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej względem poprzednio stosowanych terapii, a więc dłużej trwający czas kontroli nad chorobą nowotworową, i wydłużenie czasu całkowitego przeżycia do dwudziestu kilku miesięcy, jeśli chodzi o średnią. Oczywiście mówimy tu o statystyce i to jest bardzo ważne, bowiem pacjent nie powinien patrzeć tylko i wyłącznie na dane statystyczne. Są pacjenci, którzy żyją z tą chorobą nawet kilkanaście lat. Mamy w obserwacji wielu chorych, którzy leki nowej generacji przyjmują przez kilkanaście lat. I nadal leki te kontrolują chorobę nowotworową. Ona - to ważne - nie jest niszczona całkowicie. Rzadko spotykamy całkowite wycofanie się zmian nowotworowych. One w swojej liczebności nie przekraczają 1-2 proc. przypadków, natomiast pojawiają się, ale należy podkreślić to, że kontrola nowotworowa dzięki tym lekom jest wysoka. Oczywiście z perspektywy pacjenta jest to niewystarczające. Z naszej perspektywy również, ostatecznie nadal trwają poszukiwania skuteczniejszych terapii.

**W leczeniu raka nerki pojawiły się nowe terapie celowane. To są terapie inhibitorami immunologicznymi punktów kontroli. One są stosowane jako monoterapia, ale też w połączeniu z inhibitorami kinaz tyrozynowych. Czy możemy wskazać korzyści, ale też ograniczenia tej terapii?**

Leczenie rozlanego raka nerki, leczenie systemowe, prowadzone jest w koncepcji sekwencyjnego leczenia. Podajemy więc najpierw jedną linię, ona kontroluje leczenie na jakiś czas, traci kontrolę nad chorobą i wprowadzamy leki o innym mechanizmie. I rzeczywiście immunoterapia nowej generacji z wykorzystaniem punktów kontrolnych układu immunologicznego weszła do praktyki kilka lat temu i stanowi istotną opcję leczenia drugiej linii. Natomiast ostatnio, dzięki publikacji wyników badań klinicznych, wkracza również do pierwszej linii leczenia. Niemniej, z racji na pewne ograniczenia immunoterapii, w pierwszej linii leczenia uznaje się, że nie powinna być stosowana jako jedyna opcja terapeutyczna w skojarzeniu z lekami antyangiogennymi. Immunoterapia to wykorzystanie układu odpornościowego, immunologicznego do walki z nowotworem. To niejako podanie leków, które odblokowują układ odpornościowy hamowany przez guz. Jeżeli układ odpornościowy przyzwala na wzrost guza nowotworowego od niewielkiej grupy komórek poprzez zmiany kilku, kilkunastocentymetrowe po metry, i wreszcie w zasadzie kilogramy guza ( w skrajnych sytuacjach), to tak się dzieje, dlatego że rozpoznanie zagrożenia przez układ odpornościowy nie działa. Leki o których mówimy - immunoterapia nowej generacji, potrafią odblokować układ odpornościowy. To zupełnie inny mechanizm działania. Na efekt przeciwnowotworowy trzeba troszeczkę poczekać. To zupełnie inny profil działań niepożądanych. To ważne, bo te działania pełnią istotną rolę, kiedy mówimy o leczeniu trwającym miesiące czy lata. Natomiast skojarzenie dwóch grup terapeutycznych, a więc leków antyangiogennych oraz immunoterapii nowej generacji daje kolejny krok naprzód. Aczkolwiek trzeba zaznaczyć, że leki antyangiogenne pełnią nadal bardzo istotną funkcję i rolę w leczeniu rozlanej choroby nowotworowej, o punkcie wyjścia z nerki, zwłaszcza w grupie o korzystnym rokowaniu.

**Profil bezpieczeństwa, jeśli chodzi o stosowanie leków onkologicznych, jest istotny jak mówimy o wieloletnim leczeniu. Jak ten profil wygląda w przypadku leków antyangiogennych stosowanych obecnie w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka**

## **nerki. Jaki jest profil bezpieczeństwa?**

Muszę powiedzieć, że są to leki dobrze tolerowane. Oczywiście każdej terapii towarzyszą działania uboczne. I tak też jest również w przypadkach leków angiogennych. Są to typowe objawy wynikające w mechanizmie działania tych leków, jak np. uczucie osłabienia ogólnego, nadciśnienie tętnicze, zmiany skórne i wysypkowe, w różnej postaci tzw. zespół ręka-stopą, czy biegunki, niedoczynność tarczycy itd. Pozostałe są nieco rzadsze. Immunoterapie są to zwykle działania wynikające z nadreaktywności układu odpornościowego, a więc tzw. działania niepożądane na tle immunologicznym, w różnej postaci. Jest to zupełnie odrębna grupa działań ubocznych, ale poprzez rozłączność w sensie mechanizmu generowania i symptomatologii umożliwia np. kojarzenie dwóch różnych klas terapeutycznych. Działania uboczne leków angiogennych, jak wspominałem wcześniej, zwykle mają nieduże natężenie. Aczkolwiek należy podkreślić, że jeżeli utrzymują się przez długi okres, negatywnie wpływają na jakość życia. Wobec powyższego, u pacjentów, u których spodziewamy się terapii wielomiesięcznej czy wieloletniej profil toksyczności, tolerancja leczenia, a wtórnie jakość życia, ma ogromne znaczenie.

## **Tym nowym lekiem jest tivozanib. Czym on się różni od aktualnie stosowanych leków?**

Lek może nie jest nowy, bo rzeczywiście był testowany w ramach badań klinicznych przed wieloma laty. Zawirowania dotyczące metodologii badania klinicznego rejestracyjnego, potem zamieszanie związane z wynikami wynikające z samej konstrukcji badania spowodowały, że nie wszedł do praktyki klinicznej wcześniej. Niemniej jest bardzo wartościowym lekiem, bowiem należy on do tzw. selektywnych inhibitorów kinaz tyrozynowych - aktywność leków zależy od liczby białek, które są istotne z punktu rozwoju guza, które dany lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych potrafi hamować. Niestety, im mniejsza selektywność tym zwykle wyższa skuteczność, ale też więcej działań niepożądanych. Selektywność zwykle wiąże się z mniejszą skutecznością, ale też lepszą tolerancją. W przypadku tivozanibu mamy do czynienia z ciekawą sytuacją, że ta zwiększona selektywność owszem skutkuje mniejszą toksycznością, jest to lek lepiej tolerowany, to nadal jest to lek wysoce aktywny, bo w porównaniu ze stosowanymi w praktyce sunitynibem i pazopanibem, charakteryzuje się podobnymi parametrami skuteczności, numerycznie z badania na badanie nawet je przewyższając. Jest więc porównywalny odsetek odpowiedzi, dłuższy czas wolny od progresji choroby nowotworowej i dłuższa mediana całkowitego czasu przeżycia. Jest to lek, który jest aktywny, a mniej toksyczny.

## **Dla jakich pacjentów byłby optymalną opcją terapeutyczną?**

Na pewno powinniśmy tutaj myśleć o chorych, u których ze względu na choroby towarzyszące, wiek, dodatkowe obciążenia obawiamy się działań niepożądanych i dodatkowego obciążenia, jakie wynikałoby z terapii systemowej. Powinniśmy myśleć o tym leku w przypadku chorych, u których mamy do czynienia z jasnokomórkowym rakiem nerki - główną postacią nowotworu złośliwego wywodzącego się z nerki, i pozostających w grupie korzystnego rokowania, oraz optymalnie u pacjentów, u których guz pierwotny został usunięty. W tej populacji pacjentów, spełniających te warunki, ta skuteczność jest najwyższa. Ale z kolei korzystny profil toksyczności, a więc stosunkowo nieliczne i niezbyt nasilone działania niepożądane, które zwykle dają się zaopatrywać jakimś leczeniem wspomagającym, leczeniem objawowym, sprawia, że tak naprawdę jest to lek, który może być stosowany w dość szerokiej grupie chorych również z małą dynamiką choroby nowotworowej, u których wiemy, i spodziewamy się tego, iż przeżycie będzie długie. Więc dbałość o jakość życia w aspekcie długotrwałej terapii, jest bardzo istotna.