

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Φάρμακα για τη θεραπεία του μεταστατικού ή του προχωρημένου καρκίνου του νεφρού Σύγχρονα δεδομένα και προοπτικές

Ο καρκίνος του νεφρού αποτελεί το 2% όλων των καρκίνων, με 210.000 νέες περιπτώσεις ετησίως σε όλον τον κόσμο. Την τελευταία 20ετία παρουσιάζει αύξηση κατά 30%, ενώ τα τελευταία 5 χρόνια έχουν συμβεί σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της θεραπευτικής (φαρμακευτικής) αντιμετώπισης του μεταστατικού ή του προχωρημένου καρκίνου του νεφρού. Τα φάρμακα για την αντιμετώπιση του μεταστατικού ή του προχωρημένου καρκίνου του νεφρού ταξινομούνται με βάση το μοριακό μηχανισμό δράσης τους. Οι σημαντικότερες κατηγορίες είναι οι αναστολείς κινασών (σοραφενίμνη, σουνιτινίμνη), οι κυτταροκίνες (IFN-α, IL-2), οι αναστολείς mTOR (τεμισιρόλιμους, εβερόλιμους) και οι αναστολείς VEGF (μπεβακιζουμάμνη, παζοπανίμνη, αξιτινίμνη). Η σουνιτινίμνη, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, διπλασίασε τη μέση διάρκεια ελεύθερης νόσου συγκριτικά με την IFN-α και μείωσε τον κίνδυνο θανάτου ή την πρόοδο της νόσου. Η σοραφενίμνη, ως θεραπεία, πέτυχε μεγαλύτερη συνολική βελτίωση στο διάστημα ελεύθερο υποτροπής της νόσου και στην επιδείνωση των συμπτωμάτων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η μπεβακιζουμάμνη συγχωρηγείται με IFN-α, με αποτέλεσμα η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου να διπλασιαστεί σχεδόν και η ανταπόκριση του όγκου να αυξηθεί σημαντικά σε σχέση με τη μονοθεραπεία με IFN-α, όταν προστέθηκε στη θεραπευτική αγωγή η μπεβακιζουμάμνη. Οι αναστολείς mTOR, προς το παρόν, ενδείκνυνται σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως ασθενείς με πτωχή πρόγνωση και μετά από αποτυχία της στοχευμένης θεραπείας. Τα υπόλοιπα φάρμακα παρουσιάζουν υποσχόμενα αποτελέσματα, χωρίς απαγορευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, απαιτούνται συγκριτικές μελέτες για την τεκμηρίωση της υπεροχής τους σε σχέση με τα φάρμακα πρώτης γραμμής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων είναι μη ειδικές και συχνές στην κλινική πράξη, οπότε ο ιατρός οφείλει να είναι ευαίσθητοποιημένος προκειμένου να τις αποδώσει στα φάρμακα και όχι σε κάποια υποκείμενη παθολογία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του νεφρού αποτελεί το 2% όλων των καρκίνων, με 210.000 παγκόσμια και 86.000 στην Ενωμένη Ευρώπη (ΕΕ) νέες περιπτώσεις ετησίως, ενώ στις ΗΠΑ αποτελεί το 3% όλων των καρκίνων και ευθύνεται για >10.000 θανάτους κάθε χρόνο. Συνήθως εμφανίζεται στην 6η–7η δεκαετία της ζωής, με την αναλογία ανδρών/γυναικών να είναι 3/2. Την τελευταία 20ετία, ο καρκίνος του νεφρού παρουσιάζει αύξηση κατά 30%, ποσοστό που μπορεί να αποδοθεί στην έγκαιρη διάγνωση με τη χρήση της σύγχρονης απεικονιστικής τεχνολογίας (υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία), καθώς και στη συχνότερη

προσέλευση για προληπτικό έλεγχο των ηλικιωμένων και των γυναικών. Σήμερα, ποσοστό >50% των όγκων του νεφρού διαγιγνώσκονται τυχαία και σε αρχικό στάδιο, γι' αυτό και χαρακτηρίζεται ως «νόσος των ακτινολόγων». Μεγαλύτερη επίπτωση του καρκίνου του νεφρού παρατηρείται στις αναπτυγμένες χώρες και περιοχές, όπως τη βόρεια Αμερική, τη βόρεια Ευρώπη και την Αυστραλία, και σε μικρότερο βαθμό στην Ταϊλάνδη, την Κίνα και τις Φιλιππίνες.^{1,2} Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του νεφρού η πενταετής επιβίωση ανέρχεται σε 50–60%, ενώ σε ασθενείς με μεταστάσεις από καρκίνο του νεφρού, η μέση επιβίωση είναι 1–2 χρόνια και η 5ετής επιβίωση είναι μόνο 10–15%.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(4):450–459
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(4):450–459

Δ.Ν. Μώρης,¹
Α.Τ. Μπάμιας²

¹Α΄ Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

²Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Αθήνα

Drugs for the treatment
of advanced/metastatic renal
cancer: Current perspectives

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αναστολείς mTOR
Αναστολείς τυροσινικής κινάσης
Προχωρημένο/μεταστατικό
νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Υποβλήθηκε 7.9.2010
Εγκρίθηκε 2.10.2010

2. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ – ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Οι ιστολογικοί τύποι του καρκίνου του νεφρού είναι πολλοί και η συχνότητά τους ποικίλλει. Οι έως σήμερα γνωστοί ιστολογικοί τύποι είναι το διαυγοκυτταρικό (clear cell), που αποτελεί το 75% των περιπτώσεων, το θηλώδες τύπου 1 (papillary type 1), το οποίο αποτελεί το 5% των περιπτώσεων, το θηλώδες τύπου 2 (papillary type 2), που αποτελεί το 10% των περιπτώσεων, το χρωμόφοβο (chromophobe), το οποίο αποτελεί το 5% των περιπτώσεων, και το ογκοκύτωμα (oncocytoma), που αποτελεί το 5% των περιπτώσεων. Λόγω της μεγάλης συχνότητας εμφάνισης του διαυγοκυτταρικού τύπου, ιστολογικά πολλοί ταξινομούν τον καρκίνο του νεφρού σε διαυγοκυτταρικό και μη διαυγοκυτταρικό (clear and non-clear cell type), όπου στο δεύτερο τύπο εμπίπτουν όλοι οι υπόλοιποι. Όπως ισχύει σε όλους τους καρκίνους, έτσι και στον καρκίνο του νεφρού οι σπουδαιότεροι προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το στάδιο (stage) και το βαθμό κακοήθειας (grade). Η ιστολογική ταξινόμηση διαδραματίζει κάποιο ρόλο. Η μικροαγγειακή διήθηση είναι κακός προγνωστικός δείκτης γιατί σχετίζεται με υψηλό grade, μεγαλύτερο όγκο, αυξημένη εμφάνιση λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων και μικρότερη επιβίωση.² Άλλοι βιολογικοί δείκτες, των οποίων η αύξηση σχετίζεται με κακή πρόγνωση, είναι η ΤΚΕ, η CRP, η αιμοσφαιρίνη, η θρομβοκυττάρωση, η γ-ενολάση, η αλκαλική φωσφατάση, η γ-GT, ο σίδηρος, η IL-6, το CA125, το CA15-3, η ερυθροποιητίνη, ο VEGF, η απτοσφαιρίνη και η φερίτίνη.³ Σύμφωνα με άλλους συγγραφείς, μόνο η CRP ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης επιβίωσης.⁴⁻⁶

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Στην προχωρημένη νόσο, η πρόγνωση εξαρτάται από το συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Η πρόγνωση είναι χειρότερη στους ασθενείς που έχουν κακή γενική κατάσταση (performance status), υψηλή τιμή LDH στον ορό, αναιμία, υπερασβεστιαμία, στους μη νεφρεκτομηθέντες και σε αυτούς των οποίων οι μεταστάσεις εμφανίστηκαν μετά από τη νεφρεκτομή. Με βάση αυτή την ταξινόμηση, οι ασθενείς μπορούν να χαρακτηριστούν ως χαμηλής, ενδιάμεσης και καλής πρόγνωσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ Ή ΤΟΥ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Τα φάρμακα για την αντιμετώπιση του μεταστατικού (mRCC) ή του προχωρημένου καρκίνου του νεφρού (aRCC)

είναι πολλά και ταξινομούνται με βάση το μοριακό μηχανισμό και τους υποδοχείς δράσης. Οι σημαντικότερες κατηγορίες φαίνονται στον πίνακα 1.

4.1. Σουνιτινίμπη

Η σουνιτινίμπη (sunitinib) αποτελεί αντινεοπλασματικό παράγοντα που αναστέλλει την τυροσινική κινάση και προσδιορίζεται ως αναστολέας των υποδοχέων του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGFR-α και PDGFR-β), των υποδοχέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR1, VEGFR2 και VEGFR3), του υποδοχέα του παράγοντα αρχέγονων κυττάρων (KIT), της ομοιάζουσας με το Fms τυροσινικής κινάσης-3 (FLT3), του υποδοχέα του παράγοντα διέγερσης αποικιών (CSF-1R) και του υποδοχέα νευρογλοιακού νευροτροφικού παράγοντα (RET). Ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου/μεταστατικού νεφρικού καρκινώματος (mRCC), για θεραπεία μετά από αποτυχία της ιντερφερόνης-α (IFN-α) και της ιντερλευκίνης 2 (IL-2), καθώς και για τη θεραπεία των ανεγχειρήτων ή και των μεταστατικών κακοήθων όγκων στρώματος του γαστρεντερικού σωλήνα (GIST) μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιματινίμπη λόγω ανθεκτικότητας ή μη ανοχής.

4.1.1. Αποτελέσματα

Σουνιτινίμπη έναντι IFN-α ως θεραπεία πρώτης γραμμής.^{7,8}
Η σουνιτινίμπη διπλασίασε τη μέση διάρκεια ελεύθερης νόσου συγκριτικά με την IFN-α (11 μήνες έναντι 4 μηνών) ($p < 0,001$), μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο θανάτου ή εξέλιξης της νόσου κατά 51% σε σχέση με την IFN-α

Πίνακας 1. Κυριότερες κατηγορίες φαρμάκων για την αντιμετώπιση του προχωρημένου (aRCC) ή του μεταστατικού (mRCC) καρκίνου του νεφρού.

<i>Κυτταροκίνες</i>
IFN-α
IL-2
<i>Αναστολείς κινασών (TKI)</i>
Σοραφενίμπη (sorafenib)
Σουνιτινίμπη (sunitinib)
Παζοπανίμπη (pazopanib)
Αξιτινίμπη (axitinib)
<i>Αναστολείς VEGF</i>
Μπεβακιζουμάμπη (bevacizumab)
<i>Αντι-mTOR</i>
Τεμισιρόλιμους (temsirolimus)
Εβερόλιμους (everolimus)

($p < 0,001$). Επίσης, εμφάνισε καλύτερη επιβίωση, με 35% μείωση του κινδύνου θανάτου, καθώς και τετραπλάσια απόκριση συγκριτικά με την IFN- α (44% έναντι 11%) ($p < 0,001$). Ακόμη, βελτίωσε την ποιότητα ζωής, ενώ πολύ λιγότεροι ασθενείς εγκατέλειψαν τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (8% έναντι 13%) ($p < 0,05$). Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σουνιτινίμη (σε δισκία) επιβίωσαν συνολικά, κατά μέσον όρο, 26,4 μήνες, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν την τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία (μια σειρά ενέσεων IFN- α) επιβίωσαν κατά μέσον όρο 21,8 μήνες. Επί πλέον, η σουνιτινίμη είχε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με την ενέσιμη θεραπεία, η οποία μέχρι πρόσφατα ήταν η μόνη διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή για τον προχωρημένο καρκίνο του νεφρού. Τα ευρήματα επιβεβαιώνουν τα κλινικά οφέλη του φαρμάκου, τα οποία υποστηρίζονται και από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας (NICE), που ενέκρινε πρόσφατα τη σουνιτινίμη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του νεφρού.

Σουνιτινίμη στη θεραπεία της ανθεκτικής στις κυτταροκίνες νόσου. Η σουνιτινίμη επέδειξε καλά αποτελέσματα στα δύο μεμονωμένα σκέλη (single-arm) των πολυκεντρικών κλινικών δοκιμών φάσης II για την ανθεκτική στις κυτταροκίνες νόσο, όπου 40% των ασθενών πέτυχαν μερική απόκριση στη βασική θεραπεία, 44% των ασθενών πέτυχαν απόκριση στη θεραπεία και σε μία περίπτωση παρατηρήθηκε πλήρης απόκριση. Η περίοδος ελεύθερης νόσου ήταν 8,3 μήνες και η εκτιμώμενη μέση ολική επιβίωση ανήλθε στους 19,9 μήνες.⁹

4.1.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες (πίν. 2).¹⁰ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της σουνιτινίμης είναι πολλές και εκδηλώνονται σε όλα τα συστήματα. Ανά σύστημα αναφέρονται οι εξής:

- *Δέρμα* (κίτρινη χρώση του δέρματος, παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία, εξάνθημα, αποχρωματισμός τριχών, αλωπεκία, απολεπιστική δερματίτιδα, ξηροδερμία, πάχυνση, εξελκώσεις, αποχρωματισμός του δέρματος)
- *Κυκλοφορικό* [υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, παράταση του QT διαστήματος, θρομβοεμβολικά επεισόδια, πνευμονική εμβολή, μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) 20% κάτω από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια]
- *Γαστρεντερικό* (ναυτία, διάρροια, στοματίτιδα, δυσγευσία, ανορεξία, δυσπεψία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση)
- *Αιμοποιητικό* (ουδετεροπενία, θρομβοπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αναιμία, μακροκυττάρωση)¹¹
- *Λοιπά συστήματα* [κόπωση και εξασθένηση – περιγράφονται με τον αγγλικό όρο asthenia– κεφαλαλγία, βλεννογονίτιδες, οιδήματα, αρθραλγίες, μυαλγίες, υποθυρεοειδισμός, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο αναστρέψιμης οπισθίας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS), αυτόματος πνευμοθώρακας άμφω]¹²
- Σε περιπτώσεις συγχορήγησης με μπεβακιζουμάμπη έχει παρατηρηθεί θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.¹³

4.2. Σοραφενίμη

Η σοραφενίμη είναι αναστολέας πολλαπλών κινασών που έχει δείξει τόσο αντιπολλαπλασιαστικές όσο και αντιαγγειογενετικές ιδιότητες *in vitro* και *in vivo*, αναστέλλοντας την ανάπτυξη του όγκου σε ένα ευρύ φάσμα των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων. Η σοραφενίμη αναστέλλει τη δράση των στόχων που είναι παρόντες σε ένα καρκινικό κύτταρο (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT και FTL-3) και

Πίνακας 2. Η προτεινόμενη παθοφυσιολογία των ανεπιθύμητων ενεργειών των έμμεσων αναστολέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF).¹⁰

Ανεπιθύμητες ενέργειες έμμεσων αναστολέων VEGF	Μονοπάτι σηματοδότησης	Προτεινόμενη παθοφυσιολογία
Δερματικές επιπλοκές (εξάνθημα, παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία)	VEGFR, PDGFR	Βλάβη στο ενδοθήλιο των τριχοειδών στα χέρια και στα πόδια μέσω των περικυττάρων
Αποχρωματισμός δέρματος/τριχών	SCF, c-KIT	Αναστολή του πολλαπλασιασμού ή της διαφοροποίησης των μελανοκυττάρων
Καρδιακή δυσλειτουργία	VEGFR, PDGFR, RAF-1, c-KIT	Αναστολή των ενδοκυττάρων μονοπατιών που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση βλαβών στα καρδιακά κύτταρα, οδηγώντας σε τοξικότητα και κυτταρική απόπτωση
Μυελοκαταστολή	VEGF	Ενδοκυττάρια αναστολή της εξαρτώμενης από τον VEGF εσωτερικής αυτοκρινούς αγκύλης, μέσω της οποίας ο VEGF ελέγχει τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (stem cells)
Υποθυρεοειδισμός και κόπωση	VEGFR-1 και -2	Διαταραχή στη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών

VEGFR: Υποδοχέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, PDGFR: Αναστολέας των υποδοχέων του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα

στην αγγείωση του όγκου (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 και PDGFR-β). Οι κινάσες RAF είναι κινάσες σερίνης/θρεονίνης, ενώ οι c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 και PDGFR-β είναι υποδοχείς κινασών τυροσίνης.¹⁴

Ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρού που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία βασισμένη σε IFN-α και IL-2 ή θεωρούνται ακατάλληλοι να λάβουν τέτοια θεραπεία (NCCN, national comprehensive cancer network). Σύμφωνα με την EAU (European Association of Urology), αποτελεί θεραπεία δεύτερης γραμμής για το μεταστατικό καρκίνο του νεφρού (mRCC) (grade A).¹⁵ Εγκρίθηκε το 2005 στις ΗΠΑ και το 2006 στην Ευρώπη. Στην κλινική δοκιμή TARGET, η σοραφενίμπη παρουσίασε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο που είχαν λάβει ιντερφερόνη. Αντίθετα, σε πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη δεν φάνηκε να υπερτερεί της ιντερφερόνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

4.2.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες (πίν. 2).¹⁰ Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια, εξανθήματα, αλωπεκία και παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία. Επίσης, ανά σύστημα αναφέρονται οι εξής:

- **Δέρμα** (εξάνθημα, αλωπεκία, παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία, κνησμός, ερύθημα, ξηροδερμία, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ακμή)
- **Γαστρεντερικό** (διάρροια, ναυτία, έμετοι, δυσκοιλιότητα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση)
- **Κυκλοφορικό** (υπέρταση, καρδιακή ισχαιμία/έμφραγμα)
- **Αιμοποιητικό** (αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, δυσανάλογη αύξηση του χρόνου προθρομβίνης σε συγχορήγηση με αντιπηκτικά)
- **Λοιπά συστήματα** (κόπωση και αδυναμία, ανορεξία, έξαψη, κεφαλαλγία, αρθραλγίες, μυαλγίες, κατάθλιψη, αφυδάτωση, υπονατρίαμια, υποθυρεοειδισμός, αιμορραγία, στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία, εμβοές, βράγχος φωνής, ρινόρροια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, πυρετός, γριπώδης συνδρομή).

4.2.2. Σοραφενίμπη και ποιότητα ζωής στους ασθενείς με καρκίνο νεφρού. Από τις συγκρίσεις που έγιναν τόσο με το εικονικό φάρμακο όσο και με την IFN-α προέκυψαν ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις και αποτελέσματα, τα οποία ουσιαστικά θεμελίωσαν τη θέση της σοραφενίμπης στη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με καρκίνο νεφρού. Πιο συγκεκριμένα, η σοραφενίμπη πέτυχε μεγαλύτερη συνολική βελτίωση στα συμπτώματα της νόσου και την

ποιότητα ζωής, με προεξάρχουσες εκδηλώσεις το μειωμένο βήχα, την ελαττωμένη δύσπνοια και τον πυρετό, αντίστοιχα. Ταυτόχρονα, οι συμμετέχοντες στις σχετικές έρευνες¹⁶ παρουσίασαν μεγαλύτερη ικανότητα για ευ ζην και λιγότερη ανησυχία για τη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς μετά την αντιμετώπιση με σοραφενίμπη δεν εμφάνισαν μεγάλη επίπτωση στο επίπεδο ενέργειας και διάθεσης, καθώς και στο επίπεδο κόπωσης, στην ποιότητα ύπνου, στο άλγος και στο σωματικό βάρος. Σε σχέση με την IFN-α, η σοραφενίμπη πέτυχε λιγότερη ανησυχία για τη νόσο και τα συμπτώματά της ($p=0,015$),¹⁶ καλύτερη συνολική ποιότητα ζωής, μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη θεραπεία ($p=0,019$)¹⁶ και μεγαλύτερη διάρκεια με τη νόσο σε ύφεση ($p=0,0001$).¹⁶

4.2.3. Βιοδείκτες για την επιτυχία της αγωγής με έμμεσους αναστολείς VEGF. Τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται μια προσπάθεια της ογκολογικής κοινότητας για τον προσδιορισμό κάποιων, σχετικά ειδικών για τον καρκίνο του νεφρού, βιοδεικτών, που θα βοηθήσουν στην εκτίμηση της έκβασης της φαρμακευτικής αγωγής πριν, κατά και μετά από τη χορήγησή της. Στο συγκεκριμένο τομέα υπάρχουν κάποια ενδιαφέροντα ευρήματα. Για τον καρκίνο του νεφρού, οι πλέον πρόσφατα συζητούμενοι είναι η έκφραση της καρβονικής ανυδράσης IX, που φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της απόκρισης στη θεραπεία με σοραφενίμπη,¹⁷ η debulking (ογκομειωτική) νεφρεκτομή, όπου όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό του όγκου που αφαιρείται σε debulking νεφρεκτομή, τόσο καλύτερη απόκριση έχει η VEGF στοχευμένη θεραπεία,¹⁸ και η παρουσία ή μη αναιμίας, όπου αναιμικοί ασθενείς εμφανίζουν λιγότερο κλινικό όφελος μετά από τη χορήγηση σουντινιμπης σε δεύτερο χρόνο.¹⁹

4.3. Μπεβακιζουμάμπη

Αποτελεί τη μόνη εγκεκριμένη θεραπεία που αναστέλλει άμεσα τον VEGF. Είναι ανασυνδυασμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα (MAb) που αναπτύχθηκε σε ποντικούς (murine anti-VEGF MAb A4.6.1.25) και φαίνεται να αναγνωρίζει όλες τις κύριες ισομορφές του ανθρώπινου VEGF, συνδεδεμένο σε αυτόν με μεγάλη ειδικότητα και συγγένεια,²⁰ εμποδίζοντας τη σύνδεσή του με τους υποδοχείς του στα ενδοθηλιακά κύτταρα.²¹ Εκτός από την έγκριση για χρήση στο μεταστατικό καρκίνο του νεφρού –τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη– η μπεβακιζουμάμπη έλαβε έγκριση και χορηγείται με σαφώς περιγεγραμμένα και δημοσιευμένα αποτελέσματα στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, τον καρκίνο του μαστού, τον καρκίνο του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικό) και στο πολύμορφο γλοιοβλάτωμα.²²

Πρέπει να τονιστεί ότι έχει χορηγηθεί σε >500.000 ασθενείς παγκόσμια, γεγονός που καθιστά ευχερή την πλήρη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική παρακολούθηση του φαρμάκου.²³

4.3.1. Αποτελέσματα της μπεβακιζουμάμπης. Η μπεβακιζουμάμπη ήταν η πρώτη στοχευμένη, σε μοριακό επίπεδο, θεραπεία που επέδειξε αντικαρκινικό όφελος στον mRCC. Σε μια πρώτη μελέτη φάσης II, φάνηκε ότι η μπεβακιζουμάμπη παρέτεινε το διάμεσο χρόνο προόδου της νόσου με δόση 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (4,8 έναντι 2,5 μήνες, HR: 2,55, p<0,001) και σε ποσοστό 10% των ασθενών, με προηγούμενη αντιμετώπιση με κυτταροκίνες, πέτυχε μερική απόκριση.²⁴ Η προσθήκη της στη θεραπεία με IFN-α φαίνεται ότι προσφέρει αποτελεσματική και με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας λύση στην αντιμετώπιση του καρκίνου του νεφρού, όπως διαπιστώθηκε από τη μελέτη AVOREN, στην οποία βασίστηκε η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, προκειμένου να δώσει την έγκρισή της για τη χρήση της μπεβακιζουμάμπης σε ασθενείς με προχωρημένο/μεταστατικό καρκίνο του νεφρού.

Η μελέτη AVOREN είναι μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλή-τυφλή, φάσης III μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 649 ασθενείς από 101 κέντρα, σε 18 χώρες. Στη μελέτη οι ασθενείς έλαβαν είτε θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη και IFN-α είτε εικονικό φάρμακο και IFN-α, η οποία αποτελεί πρότυπο αντιμετώπισης στον προχωρημένο καρκίνο του νεφρού. Τα αποτελέσματα της μελέτης AVOREN έδειξαν ότι με την προσθήκη της μπεβακιζουμάμπης στο σχήμα με IFN-α, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σχεδόν διπλασιάστηκε από μέσο χρονικό διάστημα 5,4 μήνες σε 10,2 μήνες, η ανταπόκριση του όγκου αυξήθηκε σημαντικά από 12,8% με τη μονοθεραπεία ιντερφερόνης σε 31,4% όταν προστέθηκε στη θεραπευτική αγωγή η μπεβακιζουμάμπη και ότι η μείωση της δόσης της IFN-α δεν φάνηκε να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της μπεβακιζουμάμπης. Μια άλλη δοκιμή φάσης II έδειξε ότι ασθενείς με μη θεραπευθέν mRCC πέτυχαν μέσω PFS (progression free survival, διάστημα κατά το οποίο η νόσος δεν εμφάνισε πρόοδο, δηλαδή δεν επιδεινώθηκε) της τάξης των 8,5 μηνών και ORR (overall response ratio, συνολικό πηλίκιο απόκρισης στη θεραπεία) της τάξης του 13% με μπεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο.²⁵

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από τη μελέτη της CALGB στις ΗΠΑ, όπου κλινικές δοκιμές φάσης III έδειξαν σημαντικό κλινικό όφελος με μπεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με IFN-α σε ασθενείς με μη θεραπευθέν mRCC.^{26,27}

Αποτέλεσμα της χρήσης και της εφαρμογής της μπεβακιζουμάμπης είναι ο σαφής προσδιορισμός και η θεμελίωση

του προφίλ αντοχής του φαρμάκου.²⁸

4.3.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες (πίν. 3).¹⁰ Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με μπεβακιζουμάμπη στον καρκίνο του νεφρού περιλαμβάνουν την υπέρταση, την πρωτεϊνουρία, που όχι σπάνια είναι ασυμπτωματική, τα αιμορραγικά επεισόδια, εκδηλούμενα συνήθως ως χαμηλού βαθμού επίσταξη, και τα μονήρη ή πολλαπλά θρομβωτικά επεισόδια.

4.4. Αναστολείς mTOR – γενικές πληροφορίες

Οι αναστολείς της mammalian target of rapamycin (mTOR) κινάσης δρουν σε ένα συστατικό των ενδοκυττάρων μονοπατιών που σχετίζονται με την αύξηση, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, καθώς και την απόκριση αυτών στο υποξικό stress.

Συνδέονται με μια άφθονη ενδοκυττάρια πρωτεΐνη, την FKBP-12, και με αυτόν τον τρόπο δημιουργούν σύμπλεγμα που αναστέλλει το mTOR. Η εν λόγω αναστολή μειώνει την παραγωγή πρωτεϊνών που ρυθμίζουν την αγγειογένεση και τον κυτταρικό κύκλο.

Η αναστολή της αγγειογένεσης είναι ζητούμενο, με δεδομένη την αυξημένη και ακατάστατη αγγειογενετική δραστηριότητα στον καρκίνο του νεφρού.²⁹⁻³³

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων mTOR χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: Στις γενικές, όπως στοματίτιδα,

Πίνακας 3. Η προτεινόμενη παθοφυσιολογία των ανεπιθύμητων ενεργειών των άμεσων αναστολέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF).¹⁰

Ανεπιθύμητες ενέργειες από απ' ευθείας αναστολή του VEGF	Προτεινόμενη παθοφυσιολογία
Υπέρταση	Καταστολή των αγγειοδιασταλτών, όπως το NO και οι προστακυκλίνες, η παραγωγή των οποίων διεγείρεται από τον VEGF μέσω του VEGFR-2, οδηγώντας σε αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων με συνέπεια την αύξηση της αρτηριακής πίεσης
Πρωτεϊνουρία	Ο VEGF είναι αναγκαίος στη διατήρηση της ακεραιότητας της σπειραματικής διήθησης, εξ αιτίας της κυτταροπροστατευτικής του δράσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα
Επούλωση τραύματος	Εμπλοκή στη φυσιολογική δερματική αγγειογένεση και νεοαγγείωση στον τραυματισμένο ιστό
Αιμορραγική διάθεση	Η αναστολή του VEGF πιθανόν μειώνει την ενδοθηλιακή ανανέωση σε απάντηση του τραύματος και ενεργοποιεί τον καταρράκτη της πήξης, οδηγώντας σε θρομβοεμβολικά επεισόδια

εξάνθημα, κόπωση, εξασθένηση, διάρροια, ανορεξία, ναυτία/έμετος, βλεννογονίτιδα, βήχας, ξηροδερμία, λοιμώξεις, πνευμονίτιδα, δύσπνοια, και σε αυτές που αφορούν στο αίμα και στο μεταβολισμό, όπως αναιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπεργλυκαιμία, αύξηση κρεατινίνης, λεμφοπενία, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, υποφωσφαταιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αυξημένη ALT/AST, υπασβεστιαίμια, ουδετεροπενία.³⁴

4.4.1. Τεμισιρόλιμους. Το τεμισιρόλιμους ανήκει στους αναστολείς mTOR και παρουσιάζει πολλά και ενδιαφέροντα αποτελέσματα κατά την εφαρμογή του στη θεραπεία του προχωρημένου ή του μεταστατικού καρκίνου του νεφρού. Χαρακτηριστικά, το τεμισιρόλιμους συγκρινόμενο με την IFN-α βελτίωσε τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με mRCC και πτωχή πρόγνωση. Όμως, η συνδυασμένη χρήση τους δεν βελτίωσε την επιβίωση. Η συνιστώμενη οδός χορήγησης είναι η ενδοφλέβια.³⁵

Ωστόσο, παρά τα καλά αποτελέσματα που επιτυγχάνει σε σχέση με την IFN-α με QALY (quality-adjusted life year, μέτρο του φορτίου της νόσου, προσμετρώντας τόσο την ποιότητα όσο και το χρόνο επιβίωσης. Χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της χρηματικής αξίας κάθε ιατρικής παρέμβασης) περισσότερο από £ 90.000, ο λόγος κόστος/ωφέλεια βρίσκεται υπό αίρεση από ορισμένα συστήματα υγείας.³⁶ Σε μια φάσης III ανάλυση προτάθηκε ότι το τεμισιρόλιμους μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματικό στο μη διαυγοκυτταρικό καρκίνο του νεφρού (HR: 0,55, 95% CI: 0,33–0,90) όσο και στο διαυγοκυτταρικό (HR: 0,85, 95% CI: 0,67–1,08). Η παρατήρηση αυτή αφ' ενός αντικατοπτρίζει την περιορισμένη δράση της IFN-α στο μη διαυγοκυτταρικό καρκίνο του νεφρού και αφ' ετέρου μπορεί να υποδεικνύει ότι οι αναστολείς mTOR έχουν δραστηριότητα σε ευρύτερες ομάδες ασθενών με καρκίνο του νεφρού, στους οποίους η κυτταρική εκτροπή δεν επήχθη από μεταλλάξεις στο γονίδιο *VHL* (von Hippel Lindau). Σήμερα, το συγκεκριμένο ερώτημα βρίσκεται υπό διερεύνηση σε κλινικές δοκιμές.^{32,37}

4.4.2. Εβερόλιμους. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενέκρινε το εβερόλιμους για τη θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνο (aRCC), η νόσος των οποίων έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από τη λήψη στοχευμένης θεραπείας κατά του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Το εβερόλιμους δοκιμάζεται σε πολλαπλούς τύπους καρκίνου, περιλαμβανομένου του νεφροκυτταρικού, των νευροενδοκρινών, του μαστού, του γαστρικού και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC), καθώς και στην οζώδη σκλήρυνση (TSC) και στο μη Hodgkin λέμφωμα.

Η τυπική θεραπεία πρώτης γραμμής για τους εν λόγω

ασθενείς ενδέχεται να περιλαμβάνει στοχευμένη θεραπεία κατά του VEGF. Πριν από το εβερόλιμους, δεν υπήρχαν αποδεδειγμένες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνο, ο οποίος είχε επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με αντι-VEGF παράγοντες. Επίσης, φαίνεται ότι η θεραπεία με από του στόματος εβερόλιμους (RECORD-1) οδήγησε σε σημαντικά μακρύτερη μέση PFS σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (4 μήνες έναντι 1,9 μηνών, HR: 0,30, 95% CI: 0,22–0,40, $p=0,0001$) σε ασθενείς με πρόοδο νόσου μετά από τη θεραπεία με VEGFR αναστολείς. Το κλινικό όφελος διατηρήθηκε σε όλες τις μελετώμενες υποομάδες. Σε μια επικαιροποιημένη (updated) ανάλυση, η διάμεση PFS με τη χρήση του εβερόλιμους ήταν 4,9 μήνες έναντι 1,9 με το εικονικό φάρμακο (HR: 0,33, 95% CI: 0,25–0,43, $p=0,001$). Όταν αφαιρέθηκαν από τη μελέτη τα δεδομένα των cross-over ασθενών, η μέση επιβίωση στην ομάδα του εβερόλιμους ήταν 14,8 μήνες, συγκρινόμενη με τους 10 μήνες του εικονικού φαρμάκου.^{38,39}

4.4.3. Άλλα φάρμακα. Η παζοπανίμπη (GW786034) αποτελεί έναν από του στόματος χορηγούμενο αντινεοπλασματικό παράγοντα, ο οποίος αναστέλλει την τυροσινική κινάση (TKI), καθώς και τους PDGFR-α και PDGFR-β και VEGFR1, VEGFR2 και VEGFR3. Επέδειξε *in vivo* και *in vitro* δραστηριότητα έναντι της ογκογένεσης, ενώ σε πρώιμες κλινικές δοκιμές ήταν καλά ανεκτή. Στην κύρια A φάσης III κλινική δοκιμή στο mRCC έδειξε σημαντική βελτίωση στο PFS, γεγονός που οδήγησε στην έγκρισή της στις ΗΠΑ. Τα σύγχρονα δεδομένα συστήνουν ότι η παζοπανίμπη αποτελεί βιώσιμη επιλογή για πρώτης γραμμής θεραπεία στον aRCC. Αναμένονται συγκριτικά δεδομένα (head-to-head trials) με τους άλλους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKIs). Έως τότε δεν τεκμαίρεται η υπεροχή της παζοπανίμπης όσον αφορά στην ανοχή και στην αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τις υπάρχουσες θεραπείες.^{10,40,41} Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρόμοιες με αυτές των άλλων TKI και περιλαμβάνουν την υπέρταση, την κόπωση και τις διαταραχές από το γαστρεντερικό.

Η αζιτινίμπη (AG013736) είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας των VEGFR-1, VEGFR-2 και PDGFR-β. Σε κλινικές δοκιμές φάσης II αποδείχθηκε η δραστηριότητά της σε ασθενείς με ανοχή στη σοραφενίμπη ή στη θεραπεία με κυτταροκίνες, με μερική απόκριση στη θεραπεία της τάξης του 14% και 46%, αντίστοιχα. Η υπέρταση, η κόπωση και η παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία αποτελούν τις συχνότερες επιπλοκές.^{43,44}

Τα συγκριτικά αποτελέσματα όλων των αναφερόμενων φαρμάκων παρουσιάζονται συνοπτικά στους πίνακες 4 και 5.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η σουνιτινίμη αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής για το μεταστατικό ή τον προχωρημένο καρκίνο του νεφρού, βελτιώνοντας τη μέση διάρκεια ελεύθερης νόσου, μειώνοντας τον κίνδυνο θανάτου ή προόδου της νόσου, εμφανίζοντας καλύτερη επιβίωση, καθώς και τετραπλάσια απόκριση συγκριτικά με την IFN-α, η οποία έως το 2005 αποτελούσε τη θεραπευτική προσέγγιση εκλογής για τη νόσο. Επίσης, βελτίωσε την ποιότητα ζωής, ενώ πολύ λιγότεροι ασθενείς εγκατέλειψαν τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η σοραφενίμη πέτυχε μεγαλύτερη συνολική βελτίωση στα συμπτώματα της νόσου και την ποιότητα ζωής, τόσο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο όσο και σε σχέση με την IFN-α. Η μπεβακιζουμάμη συγχορηγείται με IFN-α, με αποτέλεσμα η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου να έχει σχεδόν διπλασιαστεί και η ανταπόκριση του όγκου

να έχει αυξηθεί σημαντικά σε σχέση με τη μονοθεραπεία με IFN-α, όταν προστέθηκε στη θεραπευτική αγωγή η μπεβακιζουμάμη. Οι αναστολές mTOR φαίνεται να έχουν ένδειξη ως θεραπείες δεύτερης γραμμής, ειδικότερα σε ασθενείς με πτωχή πρόγνωση και σε ιστολογικό τύπο τόσο διαυγοκυτταρικό, που είναι ο συχνότερος, όσο και μη διαυγοκυτταρικό, καθώς και σε ασθενείς ανθεκτικούς στην αρχική και τη στοχευμένη θεραπεία. Τα υπόλοιπα φάρμακα παρουσιάζουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, χωρίς απαγορευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, απαιτούνται συγκριτικές μελέτες για την τεκμηρίωση της υπεροχής τους σε σχέση με τα φάρμακα πρώτης γραμμής. Επίσης, άξιο παρατήρησης είναι το γεγονός ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συγκεκριμένων φαρμάκων δεν είναι ειδικές ή σπάνιες, αλλά αρκετά συχνές στην καθημερινότητα του κλινικού ιατρού, ο οποίος οφείλει να είναι ευαισθητοποιημένος, ώστε να τις αποδώσει στα φάρμακα και όχι σε κάποια υποκείμενη παθολογία.

Πίνακας 4. Φάσης III κλινικές δοκιμές στον προχωρημένο καρκίνο του νεφρού (aRCC).³⁴

Μελέτη	Παράγοντες	Θέση στη θεραπεία	Ασθενείς	PFS (μήνες)	OS (μήνες)	ORR (%)
Motzer et al ⁷	Σουνιτινίμη	Πρώτη γραμμή	Όλες οι ομάδες	11,0	26,4	31,0
Escudier et al ²⁶	Μπεβακιζουμάμη IFN-α	Πρώτη γραμμή	Όλες οι ομάδες	10,2	23,3	31,0
Rini et al ²⁷	Μπεβακιζουμάμη IFN-α	Πρώτη γραμμή	Όλες οι ομάδες	8,5	18,3	25,5
Hudes et al ²⁵	Τεμισρόλιμους	Πρώτη γραμμή	Ομάδες πτωχής πρόγνωσης	3,1	10,9	8,6
Escudier et al ³⁹	Σοραφενίμη	Δεύτερη γραμμή	Ομάδες καλής πρόγνωσης	5,5	17,8	10,0
Motzer et al ³⁸	Εβερόλιμους	Δεύτερη γραμμή	Όλες οι ομάδες	4,0	NR	1,0

PFS: Διάστημα κατά το οποίο η νόσος δεν εμφάνισε επιδείνωση (progression free survival), OS: Ολική επιβίωση (overall survival), ORR: Συνολικό ηλικό απόκρισης στη θεραπεία (overall response ratio), IFN-α: Ιντερφερόνη-α, NR: Δεν αναφέρθηκε (not reported)

Πίνακας 5. Δεδομένα από φάσης III κλινικές δοκιμές όψιμα εγκεκριμένων θεραπειών στον καρκίνο του νεφρού.¹⁰

Θεραπεία	Σχήμα	n	ORR (%)	PFS (μήνες)	OS (μήνες)
Αξιτινίμη ⁴³	Αξιτινίμη	52	44,2	15,7	29,9
Μπεβακιζουμάμη ²⁶	Μπεβακιζουμάμη+IFN	327	31,0	10,2	23,3
Εβερόλιμους ³⁸	Εβερόλιμους+BSC	277	5,0	4,9	14,8
Παζοπανίμη ⁴⁵	Παζοπανίμη	290	30,0	9,2	21,1
Σοραφενίμη ⁴⁶	Σοραφενίμη	451	11,0	5,5	17,8
Σουνιτινίμη ⁴⁷	Σουνιτινίμη	375	47,0	11,0	26,4
Τεμισρόλιμους ³⁵	Τεμισρόλιμους	209	8,6	3,8	10,9
	IFN	207	4,8	1,9	7,3
	Τεμισρόλιμους+IFN	210	8,1	3,7	8,4

PFS: Διάστημα κατά το οποίο η νόσος δεν εμφάνισε επιδείνωση (progression free survival), OS: Ολική επιβίωση (overall survival), ORR: Συνολικό ηλικό απόκρισης στη θεραπεία (overall response ratio), Εβερόλιμους+BSC: Εβερόλιμους και best supportive care (βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή), IFN: Ιντερφερόνη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας και Ογκολογίας κυρία Έλενα Γκόγκα, για τις χρήσιμες συμβουλές και προτροπές

προκειμένου να έλθει σε πέρας η προσπάθεια συλλογής και αξιολόγησης της βιβλιογραφίας για την ολοκλήρωση του παρόντος άρθρου.

ABSTRACT

Drugs for the treatment of advanced/metastatic renal cancer: Current perspectives

D.N. MORIS,¹ A.T. BAMIAS²

¹First Department of Internal Medicine, "Laikon" General Hospital of Athens, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ²Department of Clinical Therapeutics, "Alexandra" General Hospital of Athens, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(4):450–459

Renal cancer comprises 2% of all cancer, with 210,000 new cases being reported every year worldwide, and in the last 20 years it has shown an increase of 30%. During the last 5 years, significant progress has been made in the therapeutic approach to advanced/metastatic renal cancer. The drugs involved in the treatment of advanced/metastatic renal cancer are classified according to their molecular action. The most significant categories are the tyrosine kinase inhibitors (sorafenib, sunitinib), cytokines (IFN- α , IL-2), mTOR inhibitors (temsirolimus, everolimus) and VEGF inhibitors (pazopanib, axitinib, bevacizumab). Sunitinib, prescribed as a first line treatment, has doubled the median progression free survival compared with IFN- α , and has decreased the risk of death or progression of the disease. Sorafenib has achieved longer overall improvement in both progression free survival and in symptom worsening compared with placebo. Bevacizumab, when co-administered with IFN- α , has doubled progression free survival and significantly increased the response of the tumor to treatment, compared with monotherapy with IFN- α . mTOR inhibitors are indicated in patients with poor prognosis and those resistant to the first line targeted therapeutic approach. Other drugs used in renal cancer have shown promising results without producing significant or prohibitive side effects, but comparative trials are needed in order to establish their superiority over the standard first line regimes. The side effects of all the drugs studied are not specific and are those commonly seen in clinical medicine. Physicians should be aware of the possible side effects, in order to attribute them to the drugs and not to an underlying disease.

Key words: Advanced/metastatic renal cancer, mTOR inhibitors, Tyrosine kinase inhibitors (TKI)

Βιβλιογραφία

1. ORTIZ-ALVARADO O, ANDERSON JK. The role of radiologic imaging and biopsy in renal tumor ablation. *World J Urol* 2010, 28:551–557
2. CHOW WH, DONG LM, DEVESA SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010, 7:245–257
3. BROMWICH E, McMILLAN DC, LAMB GW, VASEY PA, AITCHISON M. The systemic inflammatory response, performance status and survival in patients undergoing alpha-interferon treatment for advanced renal cancer. *Br J Cancer* 2004, 91:1236–1238
4. JERMANN M, STAHEL RA, SALZBERG M, CERNYT, JOERGER M, GILLESSEN S ET AL. A phase II, open-label study of gefitinib (IRESSA) in patients with locally advanced, metastatic, or relapsed renal-cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006, 57:533–539
5. LINEHAN WM, WALTHER MM, ZBARB. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003, 170:2163–2172
6. MOTZER RJ, BANDER NH, NANUS DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996, 335:865–875
7. MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P, MICHAELSON MD, BUKOWSKI RM, RIXE O ET AL. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007, 356:115–124
8. MOTZER RJ, MICHAELSON MD, ROSENBERG J, BUKOWSKI RM, CURTI BD, GEORGE DJ ET AL. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2007, 178:1883–1887
9. MOTZER RJ, RINI BI, BUKOWSKI RM, CURTI BD, GEORGE DJ, HUDES GR ET AL. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006, 295:2516–2524
10. SCHMIDINGER M, BELLMUNT J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2010, 36:416–424
11. PRICE J, SHAARBAF R, WOOD L. Sunitinib causes macrocytosis in patients with advanced renal cell carcinoma. *Curr Oncol* 2010, 17:30–33
12. KATTA A, FESLER MJ, TAN A, VUONG G, RICHART JM. Spontaneous bilateral pneumothorax in metastatic renal cell carcinoma.

- ma on sunitinib therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010, 66:409–412
13. RINI BI, GARCIA JA, COONEY MM, ELSON P, TYLER A, BEATTY K ET AL. Toxicity of sunitinib plus bevacizumab in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010, 28:e284–e285; author reply e286–e287
 14. WILHELM SM, CARTER C, TANG L, WILKIE D, McNABOLA A, RONG H ET AL. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004, 64:7099–7109
 15. EDMONDS K, SPENCER-SHAW A. Managing adverse events associated with sorafenib in renal cell carcinoma. *Br J Nurs* 2010, 19:58–60
 16. BUKOWSKI R, CELLA D, GONDEK K, ESCUDIER B; SORAFENIB TARGETS CLINICAL TRIAL GROUP. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: Results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007, 30:220–227
 17. CHOUËIRI TK, REGAN MM, ROSENBERG JE, OH WK, CLEMENT J, AMATO AM ET AL. Carbonic anhydrase IX and pathological features as predictors of outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int* 2010, 106:772–778
 18. BARBASTEFANO J, GARCIA JA, ELSON P, WOOD LS, LANE BR, DREICER R ET AL. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int* 2010 [Epub ahead of print]
 19. ELFIKY AA, CHO DC, McDERMOTT DF, ROSENBERG JE, FORTNER B, ANTRÀS L ET AL. Predictors of response to sequential sunitinib and the impact of prior VEGF-targeted drug washout in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2010 [Epub ahead of print]
 20. PRESTA LG, CHEN H, O'CONNOR SJ, CHISHOLM V, MENG YG, KRUMMEN L ET AL. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997, 57:4593–4599
 21. KIM KJ, LI B, HOUCK K, WINER J, FERRARA N. The vascular endothelial growth factor proteins: Identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors* 1992, 7:53–64
 22. BESSE B, LASSERRE SF, COMPTON P, HUANG J, AUGUSTUS S, ROHR UP. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010, 16:269–278
 23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Summary of Product Characteristics (SmPC): Avastin. 2008. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avastin/avastin.htm>
 24. YANG JC, HAWORTH L, SHERRY RM, HWU P, SCHWARTZENTRUBER DJ, TOPALIAN SL ET AL. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003, 349:427–434
 25. BUKOWSKI RM, KABBINAVAR FF, FIGLIN RA, FLAHERTY K, SRINIVAS S, VAISHAMPAYAN U ET AL. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25:4536–4541
 26. ESCUDIER B, PLUZANSKA A, KORALEWSKI P, RAVAUD A, BRACARDA S, SZCZYLIK C ET AL. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007, 370:2103–2111
 27. RINI BI, HALABI S, ROSENBERG JE, STADLER WM, VAENA DA, ARCHER L ET AL. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010, 28:2137–2143
 28. MILLER K, WANG M, GRALOW J, DICKLER M, COBLEIGH M, PEREZ EA ET AL. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007, 357:2666–2676
 29. FINGAR DC, RICHARDSON CJ, TEE AR, CHEATHAM L, TSOU C, BLENIS J. mTOR controls cell cycle progression through its cell growth effectors S6K1 and 4E-BP1/eukaryotic translation factor 4E. *Mol Cell Biol* 2004, 24:200–216
 30. HUDSON CC, LIU M, CHIANG GG, OTTERNESS DM, LOOMIS DC, KAPER F ET AL. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002, 22:7004–7014
 31. THOMAS GV, TRAN C, MELLINGHOFF IK, WELSBIE DS, CHAN E, FUEGER B ET AL. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nat Med* 2006, 12:122–127
 32. DEL BUFALO D, CIUFFREDA L, TRISCIUOGLIO D, DESIDERI M, COGNETTIF, ZUPIG ET AL. Antiangiogenic potential of the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus. *Cancer Res* 2006, 66:5549–5554
 33. PANTUCK AJ, ZENG G, BELLDEGRUN AS, FIGLIN RA. Pathobiology, prognosis, and targeted therapy for renal cell carcinoma: Exploiting the hypoxia-induced pathway. *Clin Cancer Res* 2003, 9:4641–4652
 34. AGARWALA SS, CASE S. Everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma: A review. *Oncologist* 2010, 15:236–245
 35. HUDES G, CARDUCCI M, TOMCZAK P, DUTCHER J, FIGLIN R, KAPOOR A ET AL. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007, 356:2271–2281
 36. HOYLE M, GREEN C, THOMPSON-COON J, LIU Z, WELCH K, MOXHAM T ET AL. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health* 2010, 13:61–68
 37. DUTCHER JP, SZCZYLIK C, TANNIR N, BENEDETTO P, RUFF P, HSU A ET AL. Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN). *J Clin Oncol* 2007, 25(Suppl 18):5033
 38. MOTZER RJ, ESCUDIER B, OUDARD S, HUTSON TE, PORTA C, BRACARDA S ET AL. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008, 372:449–456
 39. ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM, SZCZYLIK C, OUDARD S, SIEBELS M ET AL. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007, 356:125–134

40. AMATO RJ, JAC J, GIESSINGER S, SAXENA S, WILLIS JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer* 2009, 115:2438–2446
41. LaPLANT KD, LOUZON PD. Pazopanib: An oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor for use in renal cell carcinoma. *Ann Pharmacother* 2010, 44:1054–1060
42. SCHUTZ FA, CHOUËIRI TK, STERNBERG CN. Pazopanib: Clinical development of a potent anti-angiogenic drug. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 [Epub ahead of print]
43. RIXE O, BUKOWSKI RM, MICHAELSON MD, WILDING G, HUDES GR, BOLTE O ET AL. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: A phase II study. *Lancet Oncol* 2007, 8:975–984
44. LOMBARDI G, ZUSTOVICH F, DONACH M, DALLA PALMA M, NICOLETTO O, PASTORELLI D. An update on targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2010 [Epub ahead of print]
45. STERNBERG CN, DAVIS ID, MARDIAK J, SZCZYLIK C, LEE E, WAGSTAFF J ET AL. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2009, 27(Suppl):240s
46. ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM, SZCZYLIK C, OUDARD S, STAEHLER M ET AL. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009, 27:3312–3318
47. MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P, MICHAELSON MD, BUKOWSKI RM, OUDARD S ET AL. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009, 27:3584–3590

Corresponding author:

D.N. Moris, 56 Anastasiou Gennadiou street, GR-114 74 Athens, Greece
e-mail: dimmoris@yahoo.com

.....