*Υπεύθυνοι στήλης: Χ. Εμμανουηλίδης και Γ. Πενθερουδάκης*

# Ασθενής με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού: Πολλές επιλογές αλλά λίγες σταθερές

*Χ. Εμμανουηλίδης*[1]

P. Picasso: Boy with Pipe, 1905

**Το ερώτημα**

Ασθενής 67 ετών προσέρχεται με βήχα και επιδεινούμενη δύσπνοια κατά την άσκηση. Αναφέρει ιστορικό νεφρεκτομής προ διετίας για διαυγοκυτταρικό καρκίνο του νεφρού, διαβήτη ελεγχόμενο με δίαιτα, υπέρταση, και ένα επεισόδιο νοσηλείας προ έτους για καρδιακή ανεπάρκεια. Η χρόνια αγωγή του περιλαμβάνει μικρή δόση διουρητικού, αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου και στατίνη. Ο ασθενής έχει διακόψει το κάπνισμα προ πενταετίας και εξακολουθεί να δουλεύει, αν και για λιγότερες ώρες τελευταία, στην επιχείρηση του γιού του. Ο εργαστηριακό έλεγχος αναδεικνύει αμφοτερόπλευρους πνευμονικούς όζους έως 2 εκ. Ο λοιπός ακτινολογικός έλεγχος αναδεικνύει ασυμπτωματικές οστικές μεταστάσεις, WBC: 8000/mm3, κρεατινίνη 2.4 mg%, Hgb 12.5g/mL, LDH 1.8 x ULN, Ca 11mg/mL, λευκωματίνη 3.8 g%, ΕΚΓ κ.φ, Το υπερηχογράφημα καρδιάς δείχνει γενικευμένη υποκινησία με κλάσμα εξωθησης 45%.

Ο ασθενής έχει ακούσει για κάποιον φίλο του που είχε ταλαιπωρηθεί με ιντερφερόνη και θέλει να την αποφύγει. Ποια πρέπει να είναι η προτεινόμενη αγωγή;

**Το σκεπτικό**

Υπάρχουν 3 εγκεκριμένες θεραπείες πρώτης γραμμής: sunitinib, bevacizumab-interferon, temsirolimus. Οι δύο πρώτες αγωγές στρέφονται κατά της νέο-αγγειογένεσης, αλλά πιθανόν να έχουν και πλειοτροπική δράση. Σε τυχαιοποιημένες μελέτες πρώτης γραμμής, έχουν δείξει παραπλήσιου βαθμού υπεροχή έναντι της ιντερφερόνης, με περίπου διπλασιασμό του χρόνου μέχρι προόδου νόσου, με πιθανότητα αύξησης και της συνολικής επιβίωσης. Η ένδειξη για την χρήση temsirolimus αφορά την πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού υψηλού κινδύνου. Ως τέτοιοι καθορίζονται οι έχοντες τουλάχιστον 3 από τους 5 αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου σύμφωνα με το προγνωστικό μοντέλο του

[1]Παθολόγος-Ογκολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), ήτοι: Karnofski performance status < 80%, LDH υψηλότερη του 150% του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, αναιμία, υπερασβεστιαιμία (corrected Ca>10mg/dL) και παρουσία του πρωτοπαθούς όγκου. Ο ασθενής έχει 2 από τους παράγοντες αυτούς οπότε ανήκει στην κατηγορία ενδιαμέσου κινδύνου (εκτός ενδείξεως για temsirolimus, πιθανόν μικρότερο όφελος) και επομένως κατευθύνεται προς αντιαγγειογενετική αγωγή.

*Ο ασθενής θα μπορούσε να λάβει τον συνδυασμό bevacizumab-interferon;*

Είναι πιθανό ότι δεν θα μπορούσε να ανεχθεί την δοσολογία ιντερφερόνης που χρησιμοποιήθηκε στον συνδυασμό ($9x10^6$ IU), αλλά φαίνεται ότι η αναμενόμενη στην περίπτωσή του μείωση της δόσης δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα. Λόγω επιθυμίας του αποφεύγεται αυτή η επιλογή. Η χρήση bevacizumab ως μονοθεραπεία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στην πρώτη γραμμή, αν και τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με υποτροπή έχει δείξει την δραστικότητα του αντισώματος ως μονοθεραπείας.

*Ο ασθενής θα μπορούσε να λάβει sunitinib;*

Το sunitinib φαίνεται εκ πρώτης όψεως να αποτελεί την θεραπεία εκλογής. Στην μελέτη πρώτης γραμμής προκάλεσε ανταποκρίσεις που έφθασαν το εντυπωσιακό ποσοστό του 47%, και είναι το φάρμακο με τις μεγαλύτερες ανταποκρίσεις που έχουν παρατηρηθεί ως τώρα σε αυτήν την νόσο. Πριν καταλήξει κανείς στη χρήση του sunitinib στον συγκεκριμένο ασθενή, πρέπει να γίνει εκτίμηση του κινδύνου επιδείνωσης της καρδιοπάθειας από την χρήση του. Πρόσφατα, δημοσιεύσεις και ανεκδοτολογικές αναφορές περιγράφουν κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας που είναι ενίοτε μη αντιστρεπτή και μπορεί να φτάσει έως και 15% σε μερικά δημοσιεύματα (Telli ML, et al. Ann Oncol 2008). Ως παράγοντες κινδύνου αναφέρονται ιστορικό ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου και χαμηλός δείκτης μάζας σώματος.

*Ο ασθενής θα μπορούσε να λάβει sorafenib;*

Σε μελέτη 2ης γραμμής το sorafenib συγκρινόμενο με placebo διπλασιάζει το διάστημα μέχρις επιδεινώσεως σε 24 εβδομάδες, αλλά η μελέτη 1ης γραμμής ήταν αρνητική. Όπως και το sunitinib, το sorafenib αναστέλλει την τυροσινική κινάση του υποδοχέα VEGFR2, και θα αναμενόταν να έχει παρόμοια δράση. Τα φάρμακα όμως αυτά έχουν πλειοτροπική δράση και σε άλλες κινάσες και δεν έχουν πλήρως αλληλοεπικαλυπτόμενες δράσεις. Πρώιμες μελέτες δείχνουν μάλιστα ότι δεν υπάρχει και απόλυτα διασταυρούμενη ανθεκτικότητα. Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι και το sorafenib έχει κλινικά σημαντική δραστικότητα σαν αγωγή 1ης γραμμής, ενώ ως τώρα δεν έχει αναφερθεί καρδιοτοξικότητα, και θα μπορούσε να αποτελέσει την θεραπεία εκλογής στην περίπτωση αυτή. Η νεφρική ανεπάρκεια του ασθενούς δεν αποτελεί αντένδειξη στην χρήση των TKI

**Η απόφαση**

Μετά από συζήτηση με τον καρδιολόγο του ασθενούς αποφασίζεται η χορήγηση sorafenib, αν και δεν είναι επαρκώς εξακριβωμένο ότι είναι ασφαλές ως προς την καρδιοπάθεια. Δεν γίνεται επί του παρόντος χρήση διφωσφονικών λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας, παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τις οστικές επιπλοκές. Παρακολουθείται συχνά για στενό έλεγχο της υπέρτασης και γίνονται μηνιαία καρδιακά υπερηχογραφήματα. Το φάρμακο είναι γενικά καλά ανεκτό με ήπια συμπτώματα γαστρίτιδας. Εμφανίζει μείωση των πνευμονικών όζων της τάξης του 20%. Σε 7 μήνες εμφανίζει επιδείνωση στα ίδια σημεία. *Ποια είναι η ενδεδειγμένη αγωγή;*

**Σκεπτικό για τη θεραπεία 2ης γραμμής**

Κατ' αρχήν δεν υπάρχει φάρμακο με την ένδειξη για θεραπεία 2ης γραμμής για την περίπτωση του ασθενούς μας. Το sorafenib έχει βέβαια την έγκριση για θεραπεία 2ης γραμμής αλλά σημειοτέον ότι αφορούσε ασθενείς που είχαν λάβει ανοσοθεραπεία ως πρώτη γραμμή. Η μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με πρόοδο νόσου μετά από TKI αφορά το everolimus, το οποίο συγκρινόμενο με placebo διπλασίασε το διάστημα άνευ προόδου νόσου στους 4 μήνες (όσο και το sorafenib). Είναι ίσως λογικό να αναμένουμε ότι και το temsirolimus μπορεί να έχει παρόμοια δραστικότητα, αλλά αυτό δεν έχει μελετηθεί. Μελέτες φάσης 2 επίσης δείχνουν τα εξής. Το sunitinib έχει μέτρια δραστικότητα μετά από sorafenib. Το bevacizumab έχει δείξει αξιόλογη δραστικότητα σε μελέτη 2ης γραμμής αλλά μετά από κυτοκίνες. Τέλος, αύξηση της δόσης του sorafenib σε 600 ή και 800 mg ημερησίως φαίνεται ότι αυξάνει την δραστικότητα του φαρμάκου αυτού και μπορεί να σταθεροποιήσει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών.

**Η απόφαση για τη θεραπεία 2ης γραμμής**

Ο ασθενής τίθεται σε αυξημένη δόση sorafenib 600 mg με αποτέλεσμα σταθεροποίηση αλλά και αύξηση των γαστρεντερικών διαταραχών και κόπωσης. Μετά

από 2μηνη θεραπεία διεκόπη τελικά η χορήγηση του sorafenib λόγω δυσανοχής. Τελικά έλαβε temsirolimus το οποίο προκάλεσε επιδείνωση του διαβήτη και της υπερλιπιδαιμίας, με αποτέλεσμα να τεθεί σε σχετική αγωγή. Παραμένει με σταθερή νόσο και σε καλή κλινική κατάσταση, για 4 μήνες, οπότε, λόγω προόδου νόσου άρχισε bevacizumab.

**Επιμύθιο**

Η θεραπεία του καρκίνου του νεφρού έχει αλλάξει ριζικά. Η διαθεσιμότητα των «στοχευμένων» θεραπειών αλλάζει συνέχεια το τοπίο, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει ξεκάθαρος θεραπευτικός αλγόριθμος, ενώ παράλληλα πρέπει να δίδεται η απαιτούμενη προσοχή στις παρενέργειες. Είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζει κανείς τον τρόπο ανάπτυξης των διαφόρων φαρμάκων. Παρ' όλες τις τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν γίνει, στις περισσότερες περιπτώσεις η επιλογή των φαρμάκων δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη, όπως φαίνεται και στην παραπάνω περίπτωση. Με την αναμενόμενη έγκριση και άλλων παραγόντων (emerolimus, axitinib) αναμένεται να αυξηθεί η πολυπλοκότητα της θεραπευτικής απόφασης. Επιπλέον, ως τώρα ο συνδυασμός διαφόρων παραγόντων συναντά δυσκολίες λόγω τοξικότητας, με εξαίρεση ίσως τον συνδυασμό bevacizumab και αναστολέων mTOR. Θεραπευτικοί αλγόριθμοι και συνδυασμοί παραγόντων είναι αντικείμενο τρεχουσών κλινικών μελετών.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**


1. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(22):2271-81
2. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370(9605):2103-11
3. Escudier BJ, Ravaud A, Nıgrier S, et al. Update on AVOREN trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Efficacy and safety in subgroups of patients (pts) and pharmacokinetic (PK) analysis. J Clin Oncol 2008;26:abstr 5025
4. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2008;26:abstr 5024
5. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFr-TKI therapy: Results from a randomized, double-blind, multicenter Phase-III study. J Clin Oncol 2008;26: abstr LBA5026
6. Shepard DR, Rini BI, Garcia JA, et al. A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab. J Clin Oncol 2008;26: abstr 5123
7. Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. Ann Oncol 2008;19:1613-8