

Komentarz

dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki^{1,2}

¹ Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii
² Katedra Biotechnologii Medycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Publikacja końcowych wyników badania RECORD-1 nastąpiła w drugiej połowie 2010 r. Stanowiła ona ostateczne ugruntowanie pozycji inhibitora kinazy mTOR – ewerolimusu – jako jak na razie jedyne, aktywnego leku u chorych wcześniej leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI). W porównaniu z placebo ewerolimus znamienne wydłużył czas wolny od progresji (o 3 miesiące) i jednocześnie zredukował względne ryzyko progresji o 67%. Co istotne, pod względem poziomu redukcji ryzyka progresji podgrupy chorych leczonych wyłącznie sunitynibem, sorafenibem czy otrzymujących oba leki w sekwencji nie różniły się. Korzyści kliniczne z zastosowania ewerolimusu obserwowane były praktycznie wyłącznie pod postacią stabilizacji choroby, co jest typowe dla leków o działaniu wyłącznie cytostatycznym. W badaniu RECORD-1 nie wykazano jednak istotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego po zastosowaniu ewerolimusu. Fakt ten wynika najprawdopodobniej z mechanizmu *cross-over* zastosowanego w badaniu – w momencie progresji aż 80% chorych z ramienia placebo otrzymało lek badany. Według analiz matematycznych opublikowanych przez Broglio i wsp. (JNCI 2009; 101: 1642-49) zakłada się, że istotne wydłużenie PFS będzie prawie na pewno korelowało z wydłużeniem OS, jeżeli spodziewany

średni czas przeżycia po progresji (PPS) będzie krótszy niż 12 miesięcy. W badaniu RECORD-1 mediana OS w ramieniu badanym wynosiła 14,4 miesiąca (czyli PPS wynosił niecałe 10 miesięcy).

Ewerolimus, podobnie jak inne leki z grupy pochodnych rapamycyny, wykazuje silne działanie immunosupresyjne. W ramieniu otrzymującym ewerolimus spośród 4 zgonów niezwiązanych z progresją choroby 3 miały podłoże infekcyjne (grzybicze zapalenie płuc i posocznica). Typowym dla ewerolimusu działaniem niepożądanym jest również nieinfekcyjne zapalenie płuc, które w badaniu RECORD-1 obserwowano wyłącznie u 14% chorych otrzymujących badany lek. Hamowanie kinazy mTOR powoduje dodatkowo zaburzenia regulacji procesów metabolicznych na poziomie całego organizmu. Z tego też powodu po zastosowaniu ewerolimusu obserwuje się zaburzenia metaboliczne takie jak: hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia czy hiperkalcemia. Zdecydowana większość działań niepożądanych ewerolimusu ma jednak niewielkie nasilenie i nie wpływała istotnie na przebieg leczenia oraz stan ogólny chorych. Potwierdzeniem tego faktu była ocena czasu do istotnego pogorszenia stanu ogólnego (o >10%), który był istotnie dłuższy w grupie chorych otrzymujących ewerolimus.

Podsumowując, ewerolimus jest kolejnym aktywnym lekiem u chorych z uogólnionym rakiem nerkowokomórkowym. U chorych po niepowodzeniu terapii TKI (sunitynibem i/lub sorafenibem) lek ten umożliwia przede wszystkim wydłużenie czasu wolnego od progresji. Od momentu rozpoczęcia badania RECORD-1 powiększyła się grupa TKI w terapii raka nerkowokomórkowego (o pazopanib i wkrótce o axitinib), równocześnie coraz częściej pojawiają się sugestie

sekwencyjnego stosowania TKI. Wziąwszy pod uwagę udokumentowany mechanizm działania ewerolimus, można przypuszczać, że lek ten będzie skuteczny u chorych na raka nerki niezależnie od ilości i sekwencji wcześniej stosowanych TKI. Ewerolimus pozostaje na razie jedynym lekiem, jaki może umożliwić kontrolę uogólnionego procesu nowotworowego po niepowodzeniu leczenia drobnocząsteczkowymi TKI u chorych na raka nerkowokomórkowego.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki
Oddział Chemioterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
tel.: (61) 885-05-63
e-mail: pwysocki@plusnet.pl