

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

Martyna Balcerek

***Rak nerki w Polsce – epidemiologia, diagnostyka i dostępne metody leczenia***

Praca poglądowa w ramach specjalizacji: farmacja kliniczna

Opiekun pracy:

mgr farm. Malwina Kwiecień

Wrocław – 2023

## Spis treści

1. Wstęp.....	3
2. Epidemiologia i etiologia .....	5
3. Typy patomorfologiczne .....	6
4. Screening i zapobieganie .....	7
5. Objawy i diagnostyka .....	8
6. Leczenie.....	10
6.1. Aktywny nadzór .....	10
6.2. Leczenie chirurgiczne .....	10
6.3. Chemoembolizacja.....	10
6.4. Metody ablacyjne .....	10
6.5. Leczenie systemowe.....	11
6.5.1. Aksytynib.....	12
6.5.2. Ewerolimus .....	13
6.5.3. Ipilimumab + Nivolumab.....	14
6.5.4. Kabozantynib .....	17
6.5.5. Pazopanib.....	19
6.5.6. Sorafenib .....	20
6.5.7. Sunitynib.....	22
6.5.8. Temsyrolimus .....	23
6.6. Leczenie raka nerki w Katowickim Centrum Onkologii .....	26
7. Piśmiennictwo .....	27
8. Spis rycin .....	31
9. Spis tabel .....	31

## 1. Wstęp

Nerki to parzysty narząd układu moczowo-płciowego kształtem przypominający fasolę. Znajdują się one na tylnej ścianie brzucha, za żołądkiem i wątrobą, na poziomie Th10-L3 kręgosłupa po obu jego stronach. Lewa nerka jest umiejscowiona odrobinę wyżej od prawej. Pojedyncza nerka ma zwykle wymiary:

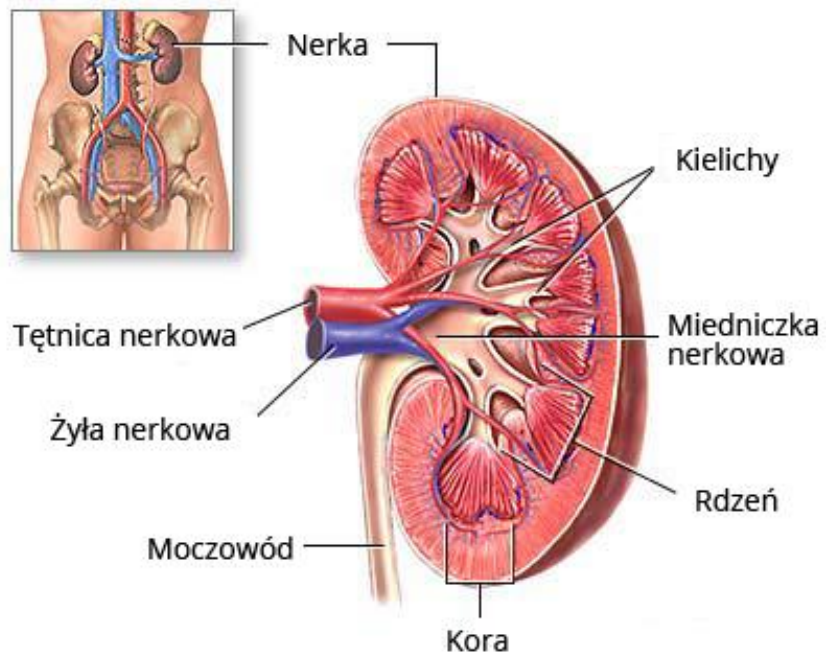
- 10-12 cm w wymiarze podłużnym,
- 5-6 cm w wymiarze poprzecznym.

Grubość nerki dochodzi do 3-4 cm, natomiast masa waha się od 120 do 200 gram. Lewa nerka jest trochę grubsza, cięższa i dłuższa od prawej. Wyróżnia się dwie powierzchnie nerki: przednią i tylną oraz dwa brzegi: boczny (regularny) i przyśrodkowy (przerwany wnęką nerkową). Z wnęki nerki wychodzi żyła nerkowa, naczynia limfatyczne oraz moczowód, natomiast wchodzi do niej tętnica nerkowa i nerwy – całość tworzy korzeń nerki.

Największy rozwój nerki przypada na 25 do 30 rok życia, następnie – w wieku starszym ulega ona silnemu zaokrągleniu i pewnemu zanikowi.

Nerki w organizmie człowieka pełnią bardzo ważne funkcje:

- zewnątrzwydzielniczą – odpowiadają za tworzenie i wydalanie moczu czyli usuwanie z organizmu metabolitów oraz nadmiaru płynów i elektrolitów,
- wewnątrzwydzielniczą – wydzielanie do krwi związków biologicznie czynnych tj. reniny, erytropoetyny w odpowiedzi na bodźce z organizmu [1,2].



Ryc. 1. Budowa i położenie nerek [3].

## 2. Epidemiologia i etiologia

Rak nerki znajduje się wśród 10 najczęstszych nowotworów złośliwych występujących na świecie z około 400 000 przypadkami osób chorych. Dwukrotnie częściej na nowotwór nerki zapadają mężczyźni (stanowi on 5% nowotworów) niż kobiety (3%) [4,5]. Według raportu Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce na raka nerki zachorowało w 2019 roku 5214 osób (3214 mężczyzn i 2000 kobiet). Zmarło 2451 osób, w tym 1504 mężczyzn oraz 947 kobiet [6]. Najwięcej zachorowań obserwuje się około 60-70 roku życia. Rak nerkowokomórkowy (*RCC*, renal-cell cancer), który wywodzi się z kory nerki stanowi 80% diagnozowanych przypadków [7].

Za czynniki rozwoju raka nerki uznaje się otyłość, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze. Również narażenie na czynniki chemiczne np. trójchloroetylen, garbniki może prowadzić do rozwoju nowotworu [5,8]. Rak nerkowokomórkowy występuje częściej u osób z nabytą torbielatowością nerek, schyłkową niewydolnością nerek, pacjentów dializowanych i po transplantacji nerki. Picie bezkofeinowej kawy zwiększa ryzyko raka nerki, natomiast kawa zawierająca kofeinę obniża to ryzyko [7,9]. Istnieją również czynniki genetyczne zwiększające ryzyko zachorowania na raka nerki, możemy wyróżnić około 10 znanych zespołów rodzinnych predysponujących do rozwoju tego nowotworu. Wśród nich najważniejszymi są mutacje inaktywujące w obrębie genu *VHL* występujące w chorobie von Hippel-Lindau, które prowadzą do rozwoju jasnokomórkowego raka nerki poprzez aktywację czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*VEGF*, vascular endothelial growth factor). Innymi znanymi zespołami dziedzicznymi, prowadzącymi do rozwoju raka nerki, są zespół Birta-Hogg-Dubé (mutacje genu *FLCN*), stwardnienie guzowate (gen *TSC1/2*), zespół Cowden (gen *PTEN*) [7,10].

### 3. Typy patomorfologiczne

Ze względu na wywodzenie się z różnych części nefronu nowotwory nerki można podzielić na:

- rak jasnokomórkowy nerki – wywodzi się z kanalika proksymalnego, stanowi 80% wszystkich nowotworów nerki u dorosłych,
- rak brodawkowaty nerki – wywodzi się z kanalika proksymalnego,
- rak chromofobowy nerki – wywodzi się z kanalika dystalnego, razem z rakiem brodawkowatym stanowi 80% raków niejasnokomórkowych,
- gruczolak kwasochłonny (onkocytoma) – wywodzi się z kanalika dystalnego, łagodny guz, stanowi 25% małych guzów nerki,
- rak rdzeniasty nerki – wywodzi się z rdzenia nerki, bardzo rzadki nowotwór,
- rak kanalików zbiorczych nerki – wywodzi się z kanalików zbiorczych Belliniego [11,13].

#### **4. Screening i zapobieganie**

Badania przesiewowe są zalecane tylko u osób z dziedzicznymi zespołami mutacji, które mogą prowadzić do rozwoju nowotworu nerki [10]. Jako udokumentowane metody zapobiegania wymienia się: kontrolę i leczenie nadciśnienia tętniczego, otyłości, zaprzestanie palenia wyrobów tytoniowych [8]. Badania sugerują również korzystny wpływ częstego spożywania tłustych ryb, warzyw i owoców na redukcję ryzyka rozwoju raka nerki [5].

## 5. Objawy i diagnostyka

Początkowe stadia rozwoju raka nerki są w większości bezobjawowe. Z tego powodu tylko 30% przypadków jest wykrywanych na wczesnym etapie w czasie rutynowych lub niezwiązanych z nowotworem badań obrazowych [7,12]. Klasyczna triada objawów (krwiomocz, guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej) obecnie występuje rzadko i świadczy o zaawansowanym stopniu choroby [5]. Wytwarzanie dużej ilości hormonów i cytokin w wyniku rozwoju nowotworu może prowadzić do manifestacji zespołu paranowotworowego: nadciśnienia, anemii, gorączki, bóli mięśni i utraty wagi. O raku nerki mogą świadczyć również zmiany w badaniach krwi [12]. Obecność przerzutów u niektórych pacjentów objawia się bólami kości, guzami w jamie brzusznej, obrzękami kończyn dolnych, powiększeniem węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych oraz ogólnym wyniszczeniem organizmu [5].

W badaniach diagnostycznych w celu wykrycia nowotworu nerki wykorzystuje się:

- a. badanie moczu: krwiomocz lub krwinkomocz, należy wykluczyć m.in. menstruację, infekcję [5],
- b. badania krwi: objawy niedokrwistości, należy zbadać stężenie kreatyniny, hemoglobiny, leukocytów i płytek krwi w surowicy, stosunek limfocytów do neutrofilii, dehydrogenazę mleczanową, C-reaktywne białko, wapń w surowicy [9],
- c. badania obrazowe:
  - ultrasonografia (*USG*) – zazwyczaj jest pierwszym badaniem, podczas którego przypadkowo wykrywane są zmiany w nerkach bez związku z pierwotną przyczyną badania [12],
  - tomografia komputerowa jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej (TK) – najbardziej istotna metoda diagnostyki raka nerki, pozwala na wykrycie do 90% guzów i określenie stopnia zaawansowania nowotworu, wielkości guza, wykrycie wznów miejscowych oraz przerzutów odległych [5,7],



- rezonans magnetyczny (*MR*) – metoda badania stosowana w przypadku przeciwwskazań do podania środka kontrastowego używanego w TK i pacjentek w ciąży, dostarcza dodatkowych informacji o stopniu zaawansowania guza i zajęciu naczyń krwionośnych [9],
- radiografia (*RTG*) – może być stosowana w celu wstępnej diagnostyki, a następnie kontynuowana przy pomocy TK,
- scyntygrafia kości – używa się ją głównie w celu poszukiwania przerzutów ogniskowych do kości, nie wykorzystuje natomiast rutynowo ze względu na niską czułość w przypadku raka nerki,
- *PET-TK* – nie jest standardową metodą diagnostyczną, ponieważ wykorzystywany najczęściej znacznik w PET nie gromadzi się w dużej ilości w nowotworze nerki w odróżnieniu do innych nowotworów [7].

## **6. Leczenie**

### **6.1. Aktywny nadzór**

U chorych z niewielką zmianą nowotworową w obrębie nerki i będących w podeszłym wieku lub posiadających choroby współistniejące można zastosować aktywny nadzór, ponieważ w ich przypadku ryzyko zgonu z powodu nowotworu nerki jest niskie w porównaniu do zgonu z innej przyczyny. Aktywny nadzór polega na monitorowaniu rozwoju choroby przy pomocy badań obrazowych i w przypadku wyraźnej progresji – wprowadzeniu leczenia onkologicznego. Tempo wzrostu guza nerki u pacjentów objętych aktywnym nadzorem jest zazwyczaj powolne i rzadko prowadzi do uogólnienia choroby [7].

### **6.2. Leczenie chirurgiczne**

W przypadku chorych na nowotwór nerki można wykonać nefrektomię radykalną (usunięcie nerki z torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem i okolicznymi węzłami chłonnymi) lub nerkooszczędzającą (pozostawienie części niezmienionej nerki z wycięciem całkowitym guza). Zabiegi chirurgiczne są wskazane przed rozpoczęciem chemioterapii [5]. Nefrektomię można wykonać metodą tradycyjną – otwartą lub laparoskopową. Wykonanie rozszerzonej limfadenektomii i adrenalektomii należy rozważyć u pacjentów z niekorzystnymi cechami klinicznymi guza lub widocznym zajęciem w przedoperacyjnych badaniach diagnostycznych [7,14].

### **6.3. Chemoembolizacja**

Chemoembolizacja naczyń krwionośnych nerki jest wykorzystywana w terapii paliatywnej w celu zmniejszenia rozmiaru guza lub spowolnienia jego rozwoju. Jest to jednak rozwiązanie krótkotrwałe, stosowane by zmniejszyć ból pleców lub zahamować krwimocz u chorych [12].

### **6.4. Metody ablacyjne**

Chorzy z małymi guzami nerek (poniżej 3 cm) mogą być leczeni przy pomocy ablacji termicznej:

- krioablacji (CA, crioablation)

- ablacji prądem o częstotliwości radiowej (*RFA*, radiofrequency ablation).

Obie metody mogą być wykonane laparoskopowo lub przezskórnie, nie wykazano znacznych różnic między ich skutecznością. Metoda przezskórna pozwala na krótszy okres rekonwalescencji. Przed zabiegiem pacjenci powinni mieć wykonaną biopsję za pomocą metody ablacji termicznej – pozwoli to na diagnozę histologiczną i dalszą obserwację. Metody ablacji termicznej stanowią alternatywę dla częściowej nefrektomii w przypadku pacjentów starszych lub obciążonych [5,7,14].

## **6.5. Leczenie systemowe**

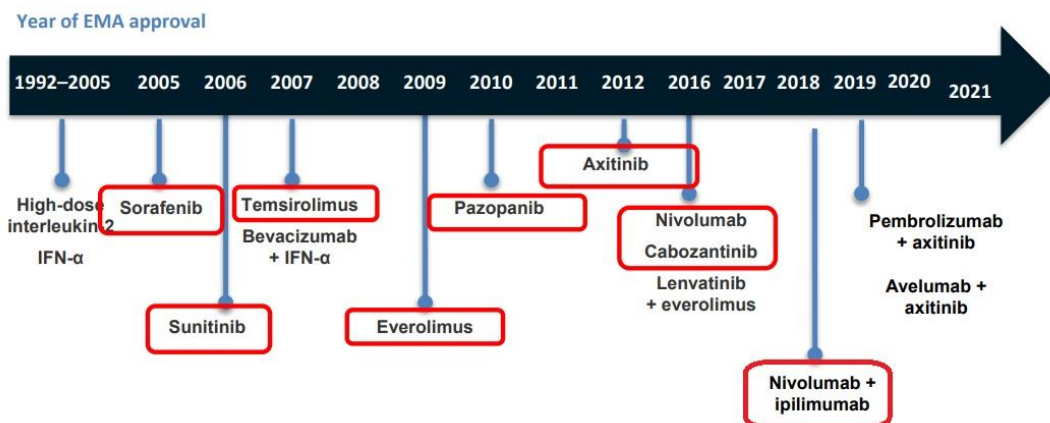
W Polsce leczenie pacjentów z rakiem nerki jest realizowane w ramach programu lekowego: *Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)*.

W jego zakresie dostępne są dla chorych 3 linie leczenia:

- I linia leczenia: kabozantynib, pazopanib, niwolumab w połączeniu z ipilimumabem, temserolimus,
- II linia leczenia: aksytynib, kobozantynib, niwolumab,
- III linia leczenia: kobozantynib, niwolumab.

Od 1 maja 2023 roku pacjenci mogą również skorzystać z leczenia w ramach chemioterapii z :

- sunitynibu (C.88.c),
- sorafenibu (C.89.c),
- ewerolimusu (C.91.a) [15].



Ryc. 2. Dostępne leczenie raka nerki w Polsce z datami akceptacji przez EMA [na podst. 15,16].

### 6.5.1. Aksytynib

Aksytynib jest silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej generacji, który niszczy angiogenezę guza poprzez hamowanie receptorów śródbłonka naczyń VEGFR1-3, c-KIT i PDGFR [12]. Lek jest dostępny w II linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania innych leków dostępnych, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem lub cytokiną. Nie jest zalecany jako I linia leczenia [7,15].

Zalecana dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę. W przypadku dobrej tolerancji leku dawkę można zwiększyć do 7 mg dwa razy na dobę, a później 10 mg dwa razy na dobę. Jeśli wystąpią działania niepożądane dawkę należy zredukować do 3 mg dwa razy na dobę, a następnie 2 mg dwa razy na dobę lub czasowo przerwać przyjmowanie leku. Tabletki należy zażywać doustnie z przerwą około 12-godzinną z jedzeniem lub bez jedzenia [17].

Dzień terapii	Lek	Dawka [mg]	Rozpuszczalnik	Objętość [ml]	Czas podania	Droga podania
1-28	aksytynib	10	-	-	-	p.o.
<b>Rytm</b>	Podawanie ciągłe					

Tabela 1. Schemat terapii: Aksytynib

Po przyjęciu doustnym leku jego biodostępność wynosi 58%, okres półtrwania w osoczu to 2,5 do 6,1 godzin. Stan stacjonarny osiągnięty jest po 2-3 dnia od początku terapii. Szczytowe stężenie leku występuje po około 4 godzinach. Aktytynib wiąże się w 99% z białkami osocza, preferencyjnie z albuminami. Metabolizowany jest głównie przez enzym CYP3A4/5, a w mniejszym stopniu przez CYP1A2, CYP2C19 i UGT 1A1. Nie należy go stosować z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 (np. klarytromycyną, erytromycyną, ketokonazolem, itrakonazolem, sokiem z grejfruta), ponieważ powodują one zwiększenie stężenia aktytynibu we krwi. Silne induktory tego enzymu (np. ryfampicyną, deksametazonem, fenytoiną, fenobarbitalem) mogą zmniejszać stężenie aktytynibu. Jeżeli nieprzyjmowanie induktorów lub inhibitorów jest niemożliwe, dawkę aktytynibu należy odpowiednio dostosować. Aktytynib jest wydalany w formie niezmienionej lub jako metabolit z moczem i kałem.

Najczęstsze działania niepożądane występujące podczas przyjmowania aktytynibu to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia), brak apetytu, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze, krwotoki, dysfonia i kaszel [17].

W przeprowadzonych na świecie badaniach klinicznych wykazano korzystne działanie aktytynibu w połączeniu z lekiem mającym inny punkt działania przeciwnowotworowego np. pembrolizumabem [4].

### **6.5.2. Ewerolimus**

Ewerolimus jest doustnym inhibitorem kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*), który początkowo hamuje angiogenezę guza nowotworowego, a więc jego rozrost i rozwój. Lek jest stosowany w leczeniu nowotworu nerki w ramach chemioterapii pacjentów, u których zastosowany wcześniej inhibitor kinazy tyrozynowej był nieskuteczny – nastąpiła progresja choroby lub byli leczeni ewerolimusem w ramach programu lekowego do 1 maja 2023 roku [5,12].

Dawka zalecana ewerolimusu to 10 mg raz na dobę. Jeśli wystąpią działania niepożądane można zmniejszyć dawkę do minimalnej – 5 mg na dobę lub zastosować przerwy w leczeniu. Tabletkę należy połykać w całości, na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym, popijając szklanką wody [18].

Dzień terapii	Lek	Dawka [mg]	Rozpuszczalnik	Objętość [ml]	Czas podania	Droga podania
1-30	ewerolimus	10	-	-	-	p.o.
<b>Rytm</b>	Podawanie ciągłe					

Tabela 2. Schemat terapii: Ewerolimus

Ewerolimus stężenie maksymalne osiąga po około 1 godzinie od podania. W organizmie wiąże się w 74% z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 191 l dla kompartmentu centralnego i 517 l dla kompartmentu obwodowego. Metabolizowany jest przez CYP3A4 oraz Pgp, leki hamujące lub aktywujące enzymy mogą powodować interakcje z ewerolimusem prowadząc do zmian jego stężenia we krwi. Za działanie farmakologiczne odpowiada niezmienny ewerolimus, jego metabolity wykazują dużo mniejszą aktywność przeciwnowotworową. Średnio okres półtrwania wynosi 30 godzin, wydalany jest w postaci zmienionej z kałem lub moczem.

Jako lek immunosupresyjny ewerolimus zwiększa podatność chorych na zakażenia grzybicze, wirusowe, bakteryjne, pierwotniakowe. Mogą być one miejscowe lub ogólne. Leczenie ewerolimusem prowadzi również do innych działań niepożądanych tj. nieinfekcyjne zapalenie płuc, zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia, zaburzenia smaku, ból głowy, niedokrwistość, zapalenie jamy ustnej, wysypka, świąd skóry, biegunka czy wymioty [18].

### 6.5.3. Ipilimumab + Nivolumab

Najnowszą terapią refundowaną w Polsce w ramach leczenia raka nerkowokomórkowego jest terapia skojarzona ipilimumabem i nivolumabem. Zalecana jest jako I linia leczenia u chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Ipilimumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym antygeny 4 limfocytów T cytotoksycznych (CTLA-4, *cytotoxic T cell antigen 4*), natomiast nivolumab to inhibitor receptora programowanej śmierci (PD-1, *programmed death receptor 1*) [7]. W badaniach porównujących skuteczność leczenia tymi inhibitorami punktów kontrolnych i sunitynibem wykazano większą efektywność

immunoterapii u pacjentów z niekorzystnym lub pośrednim rokowaniem. Mediany czasu wolnego od progresji nie różniły się między terapiami, natomiast immunoterapia zmniejszała ryzyko progresji o 23%. Porównując odsetek obiektywnych odpowiedzi (42% immunoterapia i 27% sunitynib) oraz odsetek całkowitych odpowiedzi (9% immunoterapia i 1% sunitynib) udowodniono korzyść ze stosowania terapii skojarzonej. Po 30 miesiącach oceniono przeżycie całkowite i także wykazano przewagę terapii dwulekowej, osiągając 60% w porównaniu do 47% podczas leczenia sunitynibem. Również jakość życia osób przyjmujących ipilimumab z nivolumabem była lepsza od przyjmujących sunitynib [4,19]. Nivolumab jest stosowany jako II lub III linia leczenia raka nerkowokomórkowego. Wydłuża on czas przeżycia całkowitego chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych w porównaniu do ewerolimusu co wykazano w badaniach klinicznych. Porównując oba leki nivolumab zmniejszył ryzyko zgonu o 27%, lecz nie miał istotnego wpływu na czas przeżycia wolny od progresji. Dodatkowo jakość życia chorych była lepsza niż przyjmujących ewerolimus [7,8]. Jako II lub III linia leczenia nivolumab jest zalecany u pacjentów z niekorzystnym lub pośrednim rokowaniem ze względu na brak wpływu na czas wolny od progresji oraz brak korzyści z leczenia u ponad 30% pacjentów. Powinien być wybierany jako terapia u chorych bez cech wyniszczenia, bezobjawowych lub skąpoobjawowych, bez zagrożenia kryzą narządową, nieotrzymujących antybiotykoterapii w ciągu miesiąca poprzedzającego leczenie [7]. Przeprowadzone badania sugerują możliwość zastosowania terapii ipilimumabem i nivolumabem u chorych na niejasnokomórkowego raka nerki z komponentą mięsakovą [9]. Obecnie prowadzone są liczne badania kliniczne nad możliwością połączenia immunoterapii i inhibitorów kinaz tyrozynowych w terapii chorych na nowotwór nerki [4].

Leczenie skojarzone należy rozpocząć od podania 1 mg/ kg m.c. ipilimumabu i 3 mg/kg m.c. nivolumabu co 3 tygodnie przez 4 pierwsze dawki. Następnie podaje się sam nivolumab w dawce 240 mg (co 2 tygodnie) lub 480 mg (co 4 tygodnie) do momentu tolerancji przez pacjenta lub obserwowania korzyści klinicznych. Na początku podawania leków mogą wystąpić atypowe odpowiedzi tj. zwiększenie guza czy niewielkie nowe zmiany, po których następuje zmniejszenie guza [20]. W monoterapii nivolumabem również stosuje się dawki 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie. Przed rozpoczęciem zarówno terapii dwulekowej jak i monoterapii należy określić poziom ekspresji PD-L1 [21].

<b>Dzień terapii</b>	<b>Lek</b>	<b>Dawka [mg/kg m.c.]</b>	<b>Rozpuszczalnik</b>	<b>Objętość [ml]</b>	<b>Czas podania</b>	<b>Droga podania</b>
1	ipilimumab	1	0,9 % NaCl lub 5 % glukoza	bez rozcieńczenia lub do stężenia 1- 4 mg/ml	30 minut	i.v.
1	nivolumab	3	0,9 % NaCl lub 5 % glukoza	100	30 minut	i.v.
<b>Rytm</b>	Podawanie co 21 dni przez 4 podania					

Tabela 3. Schemat terapii: Ipilimumab+Nivolumab

<b>Dzień terapii</b>	<b>Lek</b>	<b>Dawka [mg]</b>	<b>Rozpuszczalnik</b>	<b>Objętość [ml]</b>	<b>Czas podania</b>	<b>Droga podania</b>
1	nivolumab	240	0,9 % NaCl lub 5 % glukoza	100	30 minut	i.v.
<b>Rytm</b>	Podawanie co 14 dni					

<b>Dzień terapii</b>	<b>Lek</b>	<b>Dawka [mg]</b>	<b>Rozpuszczalnik</b>	<b>Objętość [ml]</b>	<b>Czas podania</b>	<b>Droga podania</b>
1	nivolumab	480	0,9 % NaCl lub 5 % glukoza	100	60 minut	i.v.
<b>Rytm</b>	Podawanie co 28 dni					

Tabela 4. Schemat terapii: Nivolumab

Stężenie ipilimumabu we krwi po wielokrotnym podaniu co 3 tygodnie osiąga stan stacjonarny po podaniu trzeciej dawki, a jego klirens nie zmienia się w czasie



i wynosi 16,8 ml/h. Końcowy okres półtrwania to 15,4 dni, średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 7,5l. Ipilimumab osiąga w stanie stacjonarnym  $C_{min}$  na poziomie 19,4  $\mu\text{g/ml}$ . Jest przeciwciałem monoklonalnym, które nie jest metabolizowane przez cytochrom P450 oraz inne enzymy metabolizujące leki. Lek nie wchodzi w interakcje z innymi składnikami chemioterapii ani z ich metabolitami. Nie powinno się podawać kortykosterydów przed rozpoczęciem terapii ipilimumabem ze względu na możliwe zaburzenie jego skuteczności, ale można je podawać w czasie trwania terapii by zmniejszyć działania niepożądane [20]. Niwolumab w zakresie dawek 0,1 do 10 mg/kg mc posiada farmokinetykę liniową. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 25 dni, natomiast średni klirens 7,9 ml/h. Niwolumab, tak samo jak ipilimumab, nie jest metabolizowany przez enzymy w organizmie. Jest rozkładany na niewielkie peptydy i aminokwasy w szlakach katabolicznych w taki sam sposób jak endogenne IgG [21].

Zarówno ipilimumab jak i niwolumab są lekami działającymi na układ odpornościowy. Dlatego większość działań niepożądanych związanych jest z tym układem. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane jednak ustępują i u większości pacjentów nie powodują konieczności całkowitego przerwania leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, nudności, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz stawów, gorączka, uczucie zmęczenia, świąd i wysypka skórna. Często pojawiają się kaszel, duszność, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie łaknienia, wymioty, zaparcia, bóle i zawroty głowy, nadczynność lub niedoczynność tarczycy, nadciśnienie [20,21].

#### **6.5.4. Kabozantynib**

Lekiem stosowanym w leczeniu raka nerkowokomórkowego w Polsce we wszystkich 3 liniach leczenia jest kabozantynib. Jest on inhibitorem licznych receptorów kinaz tyrozynowych, w tym receptorów VGFR. Powoduje zahamowanie angiogenezy i wzrostu nowotworu, tworzenie się przerzutów, patologiczną przebudowę kości [22]. Wykazuje większą aktywność wobec komórek nowotworu w porównaniu z sunitynibem u chorych z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem – wydłuża czas wolny od progresji. Według zaleceń PTOK i ESMO powinien być stosowany w I linii leczenia u pacjentów z niekorzystnym lub pośrednim rokowaniem, którzy nie mogą

przyjąć inhibitorów punktów kontrolnych, a odpowiedź na leczenie powinna być szybka. Zastosowanie kabozantynibu jako II linii leczenia jest wskazane zarówno po przyjmowaniu inhibitorów kinaz jak i ipilimumabu z niwolumabem i wiąże się najmniejszym ryzykiem niepowodzenia terapii [7,9]. Kabozantynib może być stosowany w połączeniu z niwolumabem jako I linia leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego. Terapia charakteryzuje się niskim ryzykiem braku korzyści z leczenia oraz przedłużonym czasem przeżycia całkowitego i wolnego od progresji [9, 23].

Standardowa dawka kabozantynibu w monoterapii wynosi 60 mg, przyjmowana raz na dobę 1 godzinę przed posiłkiem i 2 godziny po posiłku. W skojarzeniu z niwolumabem (240 mg raz na 2 tygodnie lub 480 mg raz na 4 tygodnie) kabozantynib jest przyjmowany w dawce 40 mg raz na dobę. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkę należy zmniejszyć do kolejno do 40 i 20 mg lub czasowo zaprzestać przyjmowania leku [24].

<b>Dzień terapii</b>	<b>Lek</b>	<b>Dawka [mg]</b>	<b>Rozpuszczalnik</b>	<b>Objętość [ml]</b>	<b>Czas podania</b>	<b>Droga podania</b>
1-28	kabozantynib	60	-	-	-	p.o.
<b>Rytm</b>	Podawanie ciągłe					

Tabela 5. Schemat terapii: Kabozantynib

Maksymalne stężenie po podaniu jednorazowej dawki leku osiągnęte jest po 3-4 godzinach. Kabozantynib ulega recyrkulacji jelitowo-wątrobowej, ponieważ po 24 godzinach od podania pojawia się drugi raz stężenie maksymalne leku. Posiłek wysokotłuszczowy może powodować zwiększenie AUC i stężenia maksymalnego w porównaniu do przyjęcia leku na czczo. Lek wiąże się bardzo silnie z białkami osocza (99,7%), a objętość dystrybucji wynosi 212 l. Jest metabolizowany w wątrobie przez inoenzym CYP3A4 do co najmniej 4 metabolitów o dużo mniejszej aktywności w porównaniu do kabozantynibu. Należy unikać łączenia terapii kabozantynibem z substancjami silnie hamującymi lub aktywującymi cytochrom CYP3A4. Mogą one powodować zaburzenia stężenia kabozantynibu we krwi pacjentów poprzez hamowanie

lub indukowanie jego metabolizmu. Eliminacja leku zachodzi z kałem (54%) i moczem (27%).

Najczęściej obserwowane działania niepożądane to zmniejszenie masy ciała, biegunka, zaparcia, wymioty, nudności, zaburzenia smaku, zmniejszenie apetytu, zmęczenie. Terapia kabozantynibem może również powodować wystąpienie zespołu ręka-stopa, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nadciśnienia tętniczego – najczęściej u nie leczonych wcześniej inhibitorami receptora VEGF [24].

### 6.5.5. Pazopanib

Jako I linię leczenia u pacjentów z korzystnymi lub pośrednimi rokowaniami oraz nieleczonych wcześniej lub leczonych cytokinami można zastosować pazopanib. Jest on silnym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu PDGFR-a, PDGFR-b i receptora czynnika komórek macierzystych c-KIT [5,12]. W badaniach porównujących aktywność pazopanibu i sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego nie wykazano różnic w czasie przeżycia całkowitego (OS) i czasie przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentów przyjmujących leki. Z powodu mniejszych objawów toksyczności badani preferowali pazopanib [7].

Dawka zalecana pazopanibu wynosi 800 mg raz na dobę. W przypadku działań niepożądanych można ją zmniejszać stopniowo o 200 mg. Tabletki należy przyjmować doustnie połykając w całości, bez jedzenia i z odpowiednim odstępem od posiłku [25].

<b>Dzień terapii</b>	<b>Lek</b>	<b>Dawka [mg]</b>	<b>Rozpuszczalnik</b>	<b>Objętość [ml]</b>	<b>Czas podania</b>	<b>Droga podania</b>
1-28	pazopanib	800	-	-	-	p.o.
<b>Rytm</b>	Podawanie ciągłe					

Tabela 6. Schemat terapii: Pazopanib

Po podaniu doustnym dawki standardowej stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) osiągnięte jest średnio po 3,5 godziny i wynosi około  $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ , natomiast AUC ma wartość około  $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Ciągłe podawanie leku może zwiększyć AUC nawet do 4 razy, również podanie w postaci rozkruszonej może zwiększyć  $C_{max}$  i AUC jednocześnie zmniejszając  $t_{max}$ . Pazopanib powinien być przyjmowany co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku, ponieważ jedzenie zawierające dużo lub mało tłuszczu prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia AUC i  $C_{max}$ . Biodostępność może być zmniejszona w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami zwiększającymi pH soku żołądkowego. W około 99% pazopanib wiąże się z białkami osocza. Metabolizowany jest w wątrobie, głównie przez CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP1A2 i CYP2C8 do czterech głównych metabolitów. Poza jednym metabolity mają 10-20 razy mniejszą aktywność, dlatego za efekt terapeutyczny odpowiada przede wszystkim forma niezmiennona. W związku z takim metabolizmem może zachodzić interakcja między inhibitorami i induktorami CYP3A4, które powodują zmniejszenie lub zwiększenie ekspozycji na pazopanib w skutek zmiany jego stężenia. Pazopanib jest również substratem P-gp i BCRP, więc leki wpływające na nie mogą prowadzić do zmian dystrybucji (w tym do OUN) i ekspozycji na pazopanib. Lek jest eliminowany w większości z kałem, tylko w 4% z moczem, średni okres półtrwania wynosi około 31 godzin [25].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u chorych na raka nerki przyjmujących pazopanib są biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, złuszcząca wysypka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry. Terapia pazopanibem może również prowadzić do zaburzeń funkcji wątroby, większych w porównaniu do sunitynibu, jej uszkodzenia, zwiększenia aktywności aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej. W związku z tym pacjenci w złym stanie zdrowia powinni mieć cały czas monitorowane parametry wątrobowe podczas terapii pazopanibem [12].

#### **6.5.6. Sorafenib**

W leczeniu pacjentów z rakiem nerki w ramach chemioterapii wykorzystywany jest także sorafenib – pierwszy lek zaakceptowany przez FDA

w terapii celowanej tego nowotworu. Lek ten jest inhibitorem kinaz tyrozynowych i serynowo-treoninowych, hamuje rozwój nowotworu poprzez zmniejszenie aktywności enzymów i receptorów w guzie nowotworowym oraz jego unaczynieniu [12,26]. W badaniach klinicznych III fazy wykazano, że w porównaniu z placebo znacznie wydłuża czas wolny od progresji [12].

Lek w postaci tabletek przyjmuje się doustnie dwa razy dziennie w podzielonej dawce dobowej 800 mg. Jeżeli wystąpią działania niepożądane dawkę należy zmniejszyć do 400 mg na dobę lub przez pewien czas wstrzymać się od przyjmowania [26].

<b>Dzień terapii</b>	<b>Lek</b>	<b>Dawka [mg]</b>	<b>Rozpuszczalnik</b>	<b>Objętość [ml]</b>	<b>Czas podania</b>	<b>Droga podania</b>
1-28	sorafenib	800	-	-	-	p.o.
<b>Rytm</b>	Podawanie ciągłe					

Tabela 7. Schemat terapii: Sorafenib

Po przyjęciu leku stężenie maksymalne osiągnięte jest po 3 godzinach, a względna biodostępność wynosi około 40-50% w porównaniu z roztworem. Posiłek wysokotłuszczowy zmniejsza biodostępność o 30% w porównaniu do podania leku na czczo. Stężenie stacjonarne osiągnięte jest po 7 dniach. Sorafenib wiąże się z białkami osocza w 99,5%. Metabolizowany jest przez enzym CYP3A4 oraz UGT1A9 w wątrobie do 8 metabolitów, główny – pirydino-N-tlenek – wykazuje podobną aktywność do niezmienionego sorafenibu. Okres półtrwania sorafenibu wynosi od 25 do 48 godzin. Sprzężony sorafenib może być rozszczepiony w przewodzie pokarmowym w wyniku działania bakteryjnej glukuronidazy, co umożliwia reabsorpcję niesprzężonej substancji czynnej. Jednoczesne podawanie neomycyny zakłóca ten proces, zmniejszając średnią biodostępność sorafenibu o 54%. Substancje indukujące enzym CYP3A4 mogą zmniejszać biodostępność leku poprzez nasilenie jego metabolizmu. Sorafenib jest wydalany głównie z kałem i w mniejszej części z moczem w postaci glukuronidów oraz w postaci niezmienionej z kałem i z żółcią.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów przyjmujących sorafenib są zespół ręka-stopą - erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa w postaci wysypki, pęcherzy lub martwicy skóry., wysypka, zaburzenia układu pokarmowego (biegunka, wymioty), zmęczenie, łysienie, zakażenia oraz wysokie ciśnienie tętnicze. Powodują one rezygnację z leczenia około 9% pacjentów [12,26].

### 6.5.7. Sunitynib

Sunitynib jest pierwszym lekiem, który okazał się bardziej skuteczny od interferonu  $\alpha$  w terapii raka nerkowokomórkowego. Z tego powodu jest powszechnie stosowany jako komparator w badaniach klinicznych porównujących skuteczność leczenia nowotworu nerki [7]. Podobnie jak pazopanib jest inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych, które uczestniczą we wzroście guza nowotworowego, tworzeniu jego naczyń krwionośnych i przerzutów. Hamuje aktywność receptorów: VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3 czy RET. Dostępny jest w ramach chemioterapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów wcześniej nie stosujących leczenia systemowego i o korzystnym lub pośrednim rokowaniu [7,12].

Standardowa dawka sunitynibu wynosi 50 mg przyjmowanych przez 4 tygodnie, następnie jest 2-tygodniowa przerwa – cały cykl trwa 6 tygodni [12]. Dawkę można modyfikować w zakresie 75-25 mg co 12,5 mg w zależności od indywidualnej tolerancji leku oraz stosowania inhibitorów lub induktorów CYP3A4.

Dzień terapii	Lek	Dawka [mg]	Rozpuszczalnik	Objętość [ml]	Czas podania	Droga podania
1-28	sunitynib	50	-	-	-	p.o.
<b>Rytm</b>	Schemat 6-tygodniowy: 4 tygodnie przyjmowania leku, 2 tygodnie przerwy					

Tabela 8. Schemat terapii: Sunitynib

Po podaniu doustnym stężenie maksymalne obserwowane jest po 6-12 godzinach. Objętość dystrybucji wynosi 2230 l, co wskazuje na znaczną penetrację leku do tkanek chorego, lek i jego aktywny metabolit wiążą się w 95-90%

z białkami osocza. Metabolizowany jest przez izoenzym CYP3A4 do głównego aktywnego metabolitu – dezetylosunitynibu, który ulega dalszemu metabolizmowi. Sunitynib i jego metabolit nie wpływają na metabolizm innych leków. Substancje aktywujące CYP3A4 (fenytoina, deksametazon, fenobarbital, ziele dziurawca) mogą znacząco zmniejszać stężenie i AUC leku oraz jego metabolitu, natomiast podanie substancji hamujących CYP3A4 (ketokonazol, klarytromycyna, sok grejfrutowy) może prowadzić do zwiększenia stężenia i AUC leku oraz jego metabolitu, doprowadzając do nasilenia działań niepożądanych. Z tego powodów należy unikać takich połączeń sunitynibu lub odpowiednio zmodyfikować jego dawkę. Sunitynib jest eliminowany głównie z kałem (61%) i moczem (16%) w postaci niezmienionej i metabolitów [27].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem sunitynibu są nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, zaburzenia smaku i zmniejszenie apetytu, zaburzenia przewodu pokarmowego (np. nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, zapalenie jamy ustnej), zaburzenia hematologiczne (trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość). Charakterystycznymi działaniami niepożądanymi są objawy dermatologiczne: suchość, pękanie i zgrubienie skóry, jej przebarwienie oraz zespół ręka-stop. Objawy mogą stopniowo się zmniejszać w czasie trwania terapii sunitynibem [12,27].

Według przeprowadzonych badań klinicznych istnieje możliwość zastosowania sunitynibu w leczeniu raka niejasnokomórkowego. Dostępne wyniki są jednak ograniczone ze względu na relatywnie rzadkie występowanie chorych na ten typ nowotworu i mały udział w badaniach klinicznych. Według zaleceń ESMO i na podstawie przeprowadzonych badań sunitynib może znaleźć zastosowanie jako I linia leczenia niejasnokomórkowego raka nerki: brodawkowatego, chromofobowego, z kanalików zbiorczych jak również o utkaniu mięsakowym [9].

#### **6.5.8. Temsyrolimus**

Temsyrolimus jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR. Znajduje zastosowanie jako I linia leczenia pacjentów z zaawansowanym nowotworem nerkowokomórkowym z co najmniej trzema z sześciu czynnikami ryzyka wg MSKCC

(niekorzystne rokowanie). W badaniach przedrejestracyjnych III fazy chorzy otrzymujący temsyrolimus osiągnęli lepsze wyniki w porównaniu z interferonem  $\alpha$  [7,9].

Mechanizm działania temsyrolimusu związany jest tworzeniem kompleksu z białkiem wewnątrzkomórkowym FKBP-12. Powstały kompleks łączy się selektywnie z kinazą mTOR hamując podział komórki poprzez blokowanie aktywności czynników translacji białek kontrolujących jej podział. Temsyrolimus może wiązać się sam z kinazą mTOR. Blokowanie działania kinazy mTOR powoduje także zahamowanie tworzenia nowych naczyń krwionośnych nowotworu przez obniżenie poziomu HIF i VEGF.

Dawka standardowa temsyrolimusu wynosi 25 mg raz w tygodniu. Lek podaje się w 30-60 minutowych wlewach dożylnych. W przypadku działań niepożądanych dawkę można zmniejszyć o 5 mg lub tymczasowo przerwać podawanie [28].

<b>Dzień terapii</b>	<b>Lek</b>	<b>Dawka [mg]</b>	<b>Rozpuszczalnik</b>	<b>Objętość [ml]</b>	<b>Czas podania</b>	<b>Droga podania</b>
1	temsyrolimus	25	0,9 % NaCl	250	30-60 minut	i.v.
<b>Rytm</b>	Podawanie co 7 dni					

Tabela 9. Schemat terapii: Temsyrolimus

Po dożylnym podaniu 25 mg temsyrolimusu stężenie średnie  $C_{max}$  we krwi pełnej wynosi 585 ng/ml, natomiast średnie AUC we krwi wynosi 1627 ng x h/ml. Dystrybucja jest zależna od podanej dawki, po podaniu pojedynczej 25 mg dawki objętość dystrybucji wynosi 172 l. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie i prowadzi do powstania przede wszystkim syrolimusu, który ma równie silne działanie i dłuższy okres półtrwania. Temsyrolimus i jego metabolity są wydalane głównie z kałem (78%) i częściowo z moczem.

Równoczesne podawanie inhibitorów (np. itrakonazol, ketokonazol, aprepitant, erytromycyna) lub induktorów (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) metabolizmu CYP3A z temsyrolimusem może prowadzić do zmian stężeń temsyrolimusu i jego metabolitu syrolimusu we krwi. Należy unikać łączenia



podawania leku z nimi lub zachować szczególną ostrożność. Stosowanie leku z inhibitorami ACEI i/lub blokerami kanału wapniowego może prowadzić do obrzęku naczynioruchowego [28].

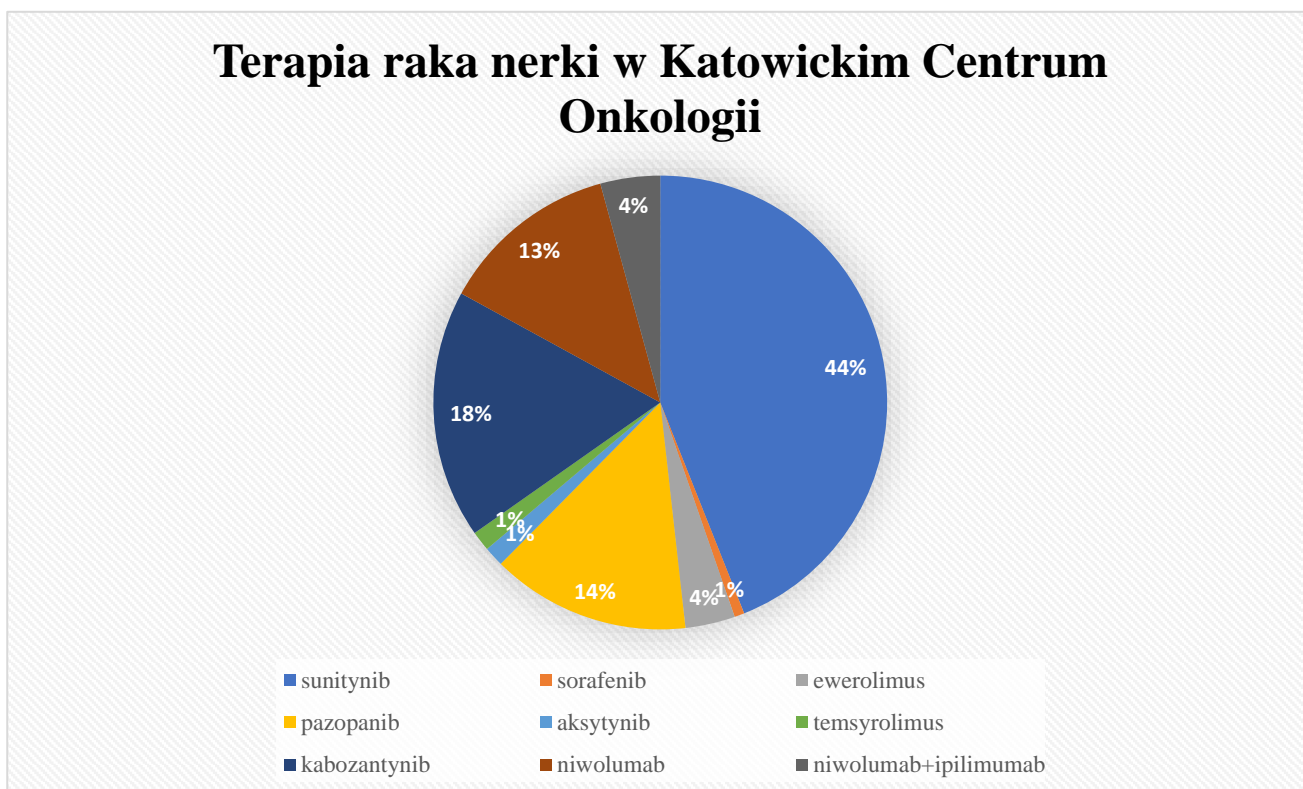
Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów przyjmujących temsyrolimus są reakcje nadwrażliwości: wysypka, obrzęk oraz hiperglikemia, hiperlipidemia. W badaniach porównawczych do przyjmujących interferon tylko 7% pacjentów przerwało leczenie w związku z działaniami niepożądanymi [12]. Często występują również nudności, biegunka, zmniejszenie apetytu, zmęczenia, niedokrwistość, małopłytkowość, gorączka, zapalenie błon śluzowych, jamy ustnej lub płuc [28].

Wyniki z badań klinicznych sugerują również możliwość zastosowania temsyrolimusu u chorych z niejasnokomórkowym rakiem nerki. Jednak danych jest bardzo mało ze względu na relatywnie rzadkie występowanie tego nowotworu w populacji osób włączanych do badań [7].

## 6.6. Leczenie raka nerki w Katowickim Centrum Onkologii

W Katowickim Centrum Onkologii pacjenci z rakiem nerki są leczeni systemowo w ramach dostępnych w Polsce programów lekowych we wszystkich liniach leczenia i katalogu chemioterapii oraz ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Aktualnie (stan na 01.2023) w szpitalu leczy się 141 chorych, którzy przyjmują zarówno wlewy dożylnie jak i terapię doustną:

- terapia sunitynibem - 62 pacjentów,
- terapia kabozantynibem - 25 pacjentów,
- terapia pazopanibem - 20 pacjentów,
- terapia niwolumabem - 18 pacjentów,
- terapia niwolumabem + ipilimumabem - 6 pacjentów,
- terapia ewerolimusem - 5 pacjentów,
- terapia aksytynibem - 2 pacjentów,
- terapia temsyrolimusem - 2 pacjentów,
- terapia sorafenibem - 1 pacjent.



Ryc. 3. Wykres terapii raka nerki w Katowickim Centrum Onkologii

## 7. Piśmiennictwo

1. Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka tom 2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.
2. Traczyk W. Fizjologia człowieka w zarysie, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
3. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/>
4. Deleuze A, Saout J, Dugay F, Peyronnet B, Mathieu R, Verhoest G, Bensalah K, Crouzet L, Laguerre B, Belaud-Rotureau MA, Rioux-Leclercq N, Kammerer-Jacquet SF. Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21, 2532.
5. Grey R, Harris G. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2019; 99(3):179-184.
6. [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_nowotwor](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor)
7. Wysocki PJ, Chłosta P, Chrzan R, Czech A, Gronostaj K, Konopka K, Krzakowski M, Kucharz J, Małecki K, Przydacz M, Tomczak P, Wiechno P, Żołnierek J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja. *Onkologia w praktyce klinicznej - edukacja 2021*, tom 7, nr 4.
8. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology*. 2010; 7(5): 245–257.
9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grunwald V, Gillessen S, Horwich A. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30: 706–720.

10. Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World Journal of Urology*. 2018; 36:1891–1898.
11. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World Journal of Urology*. 2018; 36:1913–1926.
12. Song X, Tian Y, Li H, Liu B, Zhang A, Hong Y. Research progress on advanced renal cell carcinoma. *Journal of International Medical Research*. 2020; 48(5) 1–10.
13. Inamura K. Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18, 2195
14. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, Clark PE, Davis BJ, Derweesh IH, Giambarrresi L, Gervais DA, Hu SL, Lane BR, Leibovich BC, Pierorazio PM. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *The journal of urology*. 2017; 198, 520-529.
15. Obwieszczenia ministra zdrowia - lista leków refundowanych (programy lekowe i chemioterapia)  
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
16. [https://orka.sejm.gov.pl/opinie9.nsf/nazwa/587\\_20210311/\\$file/587\\_20210311.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/opinie9.nsf/nazwa/587_20210311/$file/587_20210311.pdf)
17. Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta:  
[https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/inlyta\\_1ld\\_approved\\_22.05.2017.pdf](https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/inlyta_1ld_approved_22.05.2017.pdf)
18. Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_pl.pdf)

19. Attalla K, Weng S, Voss MH, Hakimi A. Epidemiology, Risk Assessment, and Biomarkers for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Urologic Clinics of North America*. 2020; 47(3): 293–303.
20. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf)
21. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf)
22. Park KY, Hefti HU, Liu P, Lugo-Cintrón KM, Kerr SC, Beebe DJ. Immune cell mediated cabozantinib resistance for patients with renal cell carcinoma. *Integrative Biology*. 2021; 13, 259–268.
23. Powles T. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer. *Annals of Oncology*. 2020.
24. Charakterystyka produktu leczniczego Cabometyx:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf)
25. Charakterystyka produktu leczniczego Votrient:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf)
26. Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf)

27. Charakterystyka produktu leczniczego Sunitynib Mylan:

<https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40973/characteristic>

28. Charakterystyka produktu leczniczego Torisel:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information_pl.pdf)

## 8. Spis rycin

Ryc. 1. Budowa i położenie nerek [3].	4
Ryc. 2. Dostępne leczenie raka nerki w Polsce z datami akceptacji przez EMA [na podst. 15,16].	12
Ryc. 3. Wykres terapii raka nerki w Katowickim Centrum Onkologii	26

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Schemat terapii: Aksytynib	12
Tabela 2. Schemat terapii: Ewerolimus	14
Tabela 3. Schemat terapii: Ipilimumab+Nivolumab	16
Tabela 4. Schemat terapii: Nivolumab	16
Tabela 5. Schemat terapii: Kabozantynib	18
Tabela 6. Schemat terapii: Pazopanib	19
Tabela 7. Schemat terapii: Sorafenib	21
Tabela 8. Schemat terapii: Sunitynib	22
Tabela 9. Schemat terapii: Temsyrolimus	24