

Novinky v léčbě karcinomu ledvin

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn: Renální karcinom (renal cell carcinoma, RCC) je druhým nejčastějším urologickým nádorem. Pacienti s RCC stadií I–III jsou léčeni chirurgicky, optimálně miniinvazivním přístupem a nefron šetřící (parciální) nefrektomií. Cílem systémové léčby metastatického RCC (mRCC) je u pacientů v dobrém celkovém stavu intenzivním kombinovaným přístupem využívajícím imunoterapii dosáhnout dlouhodobých nádorových odpovědí. Kromě imunoterapie inhibitory kontrolního bodu se v léčbě mRCC stále uplatňuje cílená léčba zaměřená na klíčové dráhy angiogeneze a buněčného metabolismu. Novinkou je indikace imunoterapie u rizikových pacientů po nefrektomii k prevenci relapsu onemocnění.

Klíčová slova: renální karcinom, cílená léčba, imunoterapie

Karcinom ledvin (RCC) tvoří asi 2–3 % všech maligních nádorů v dospělosti. V roce 2020 byla incidence nádoru ledviny v ČR 27,2 na 100 tisíc obyvatel (2 909 případů) a mortalita 8,57 na 100 tisíc obyvatel (917 úmrtí). Incidence i mortalita se v roce 2020 mírně snížily, avšak není jasné, zda nejde o výkyv ovlivněný mimořádnými podmínkami pandemie covidu-19. V posledním desetiletí je incidence u nás stacionární. Incidence RCC je u nás stále z neznámých důvodů nejvyšší ze sledovaných zemí světa [1].

Až 50 % nemocných je u nás choroba diagnostikována ve stadiu I, na opačném konci pomyslného spektra je 20 % pacientů již s metastázami v době prvního záchytu onemocnění. U přibližně 25–30 % pacientů operovaných pro lokalizované nebo lokálně pokročilé onemocnění je generalizace zjištěna metachronně, tedy až později po radikálním odstranění primárního nádoru.

Nejčastějším histologickým typem RCC je světlobuněčný karcinom (asi 75 % všech případů). V patogenezi sporadických RCC hraje významnou roli snížení exprese nebo funkce von Hippelových-Lindauových proteinů (VHL), které jsou způsobeny inaktivací mutacemi nebo hypermetylací jeho promotoru. Dysfunkce VHL se vyskytuje u 83 % všech případů RCC a 88 % případů světlobuněčného RCC.

Světlobuněčný RCC je vysoce vaskularizovaný nádor, invazivně rostoucí a agresivně metastazující. Vzhledem k relativně vysoké expresi neoantigenů patří RCC mezi vysoce imunogenní nádory.

Lokalizovaný a lokálně pokročilý renální karcinom

Základem terapie RCC stadií I–III je operace. Pokud je to technicky možné, přednostně by měla být indikována nefron šetřící (parciální) nefrektomie. Otevřená, laparoskopická či robotická operace mají podobné onkologické výsledky.

Miniinvazivní přístupy (laparoskopický nebo robotický) mají nižší morbiditu oproti otevřenému přístupu a měly by být preferovány. U malých nádorů (do 3 cm) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo invazivní radiologický zákrok (např. radiofrekvenční ablace).

Prognóza pacientů s renálním karcinomem po nefrektomii závisí především na klinickém stadiu onemocnění a dalších parametrech, jako jsou stupeň diferenciac (grade) nádoru a přítomnost symptomů onemocnění před operací. Základní stratifikační schéma pro odhad rizika po radikální nefrektomii je UCLA Integrated Staging System (UISS) (tab. 1). U pacientů se středním a vyšším

Tabulka 1 Stanovení míry rizika dle UISS pro pacienty bez uzlinových a vzdálených metastáz (N0 M0) (University of California Los Angeles Integrated Staging System).

Riziková skupina	Prognostické skupiny	Grade dle Fuhrmanové	Status ECOG	Pětileté nádorově specifické přežití [%]
Nízké riziko	1	1–2	0	91,1
Střední riziko	1	1–2	1 nebo více	80,4
	1	3–4	Jakýkoli	
	2	Jakýkoli	Jakýkoli	
	3	1	Jakýkoli	
Vysoké riziko	3	2–4	1 nebo více	54,7
	4	Jakýkoli	Jakýkoli	

rizikem a také u nemocných pro nefrektomii bychom měli zvažovat podání adjuvantní léčby.

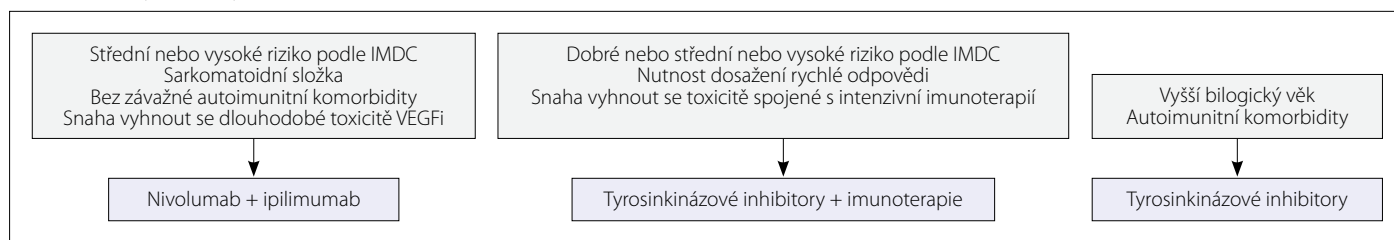
Proběhlo několik velkých studií s cílenými léky typu tyrosinkinázových inhibitorů (TKI), které však nepřinesly jednoznačné výsledky. V největší studii S-TRAK došlo k oddálení rekurence, ale celkové přežití (OS) bylo stejné v rameni s adjuvantně podávaným sunitinibem i bez něj – lék tedy zřejmě nebyl schopen likvidovat mikrometastázy a přispět k vyléčení.

V roce 2021 byly poprvé publikovány výsledky studie KEYNOTE-564 srovnávající jednoletou léčbu inhibitory imunitního kontrolního bodu pembrolizumabem ve srovnání s placebem u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem rekurence a také pro pacienty po metastazektomii. V této studii léčba pembrolizumabem dosáhla primárního cíle ve smyslu prodloužení doby bez rekurence (DFS) (HR: 0,68, 95% CI: 0,53–0,87; p = 0,001). Dosud nebyla provedena finální analýza OS, nicméně trend ukazuje na benefit adjuvantní imunoterapie. V ČR zatím není adjuvantní imunoterapie pembrolizumabem v indikaci RCC hrazena [2].

Registrované léky pro metastatický renální karcinom

V terapii metastatického RCC (mRCC) se uplatňuje cílená léčba zaměřená na klíčové dráhy angiogeneze a buněčného metabolismu a léčba imuno-onkologická, případně kombinace uvedených modalit [3].

Obrázek 1 Výběr léčby první linie.



Cílené léky u mRCC inhibují dráhu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor, VEGF) nebo regulační komplex serin-threoninové kinázy zodpovídající za metabolickou a proliferační aktivitu buňky mammalian target of rapamycin (mTOR). Z inhibitorů dráhy VEGF jsou v současnosti registrovány tyrosinkinázové inhibitory receptoru VEGF (VEGFR) sunitinib, pazopanib, sorafenib a axitinib, monoklonální protilátka proti VEGF bevacizumab a kabozantinib, multifunkční blokátor VEGFR a dalších receptorů MET a AXL. Registrované inhibitory molekuly mTOR zahrnují everolimus a temsirolimus.

Základem imuno-onkologické léčby mRCC jsou léky ze skupiny inhibitorů kontrolních bodů imunity (checkpoint inhibitors, CPI) zaměřené na blokování receptorů PD-1 a CTLA-4. Rolí těchto receptorů je limitace imunitní reakce proti cizorodým antigenům tak, aby nedošlo k závažnému poškození orgánů nebo dokonce celého organismu. Aktivace PD-1 přispívá k anergii a vyčerpání T lymfocytů, tedy k inhibici jejich dlouhodobé protinádorové aktivity. Tuto aktivitu lze obnovit nebo stimulovat inhibicí interakce mezi receptorem PD-1 na lymfocytech a jeho ligandem PD-L1, který se nachází na nádorových buňkách a některých buňkách infiltrujících nádor (například na makrofázích). Mezi inhibitory dráhy PD-1 registrované u mRCC patří nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab a avelumab. Podávají se samostatně, v kombinaci s dalším CPI ipilimumabem (inhibitor receptoru CTLA-4) nebo v kombinaci s inhibitory dráhy VEGF.

Výběr léčby metastatického renálního karcinomu Nefrektomie, metastazektomie a sledování pacientů s metastatickým renálním karcinomem

Cytoredukční nefrektomie je indikována především u nemocných s omezeným metastatickým postižením a naopak velkým primárním nádorem ledviny. I když je její zařazení do léčebného algoritmu poněkud kontroverzní, pacienti léčení imunoterapií mají konzistentně lepší výsledky přežití, pokud se nefrektomie provede. Nefrektomii lze provést i odloženě, tedy po několikaměsíční systémové léčbě [4].

Paliativní nefrektomie může být indikována u operabilního pacienta se závažnými potížemi vyvolanými primárním nádorem (krváčením, bolestmi).

Metastazektomie je standardní součástí léčby, protože u části pacientů je generalizace RCC omezeného rozsahu, objevuje se například jen solitární metastáza v plicích. U široké generalizace není metastazektomie indikována, avšak lze ji zvážit, pokud má systémová léčba příznivý efekt. Po metastazektomii by měla být zvažována adjuvantní imunoterapie pembrolizumabem (viz výše).

U nemocných s indolentním průběhem onemocnění je možné sledování bez systémové protinádorové léčby. Protože však existuje řada potenciálně kurativních léčebných strategií i u mRCC, observaci indikujeme poměrně vzácně, spíše u pacientů ne zcela fit pro aktivní léčbu.

Léčba světlobuněčných karcinomů

Léčba první linie pacientů se světlobuněčným mRCC by měla v současnosti obsahovat imunoterapii. Imunoterapie vede u pacientů s mRCC k dlouhodobé stabilizaci či regresí nádorů asi v 30 % případů, přičemž tento efekt může přetrvávat i po ukončení jejího podávání. Jedná se tudíž o *de facto* vyléčené pacienty. Monoterapie tyrosinkinázovým inhibitorem je akceptovatelná jen u pacienta s kontraindikací imunoterapie (obr. 1).

V rámci prognostické klasifikace nemocných s mRCC se používají dva klasifikační systémy – skóre podle Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) a novější prognostické skóre podle skupiny International mRCC Database Consortium (IMDC), vypracované již na základě dat pacientů léčených cílenou léčbou (tab. 2).

Výsledky randomizovaných studií s kombinacemi imunoterapie v první linii léčby světlobuněčného mRCC jsou uvedeny v tab. 3. Ve všech uvedených studiích se zkoumaly dvojkombinace, kromě poslední z nich (COSMIC 313), kde se poprvé zkoušela trojkombinace léků. Studie COSMIC 313 je zároveň první publikovanou studií, kde je komparátorem imunoterapeutická kombinace.

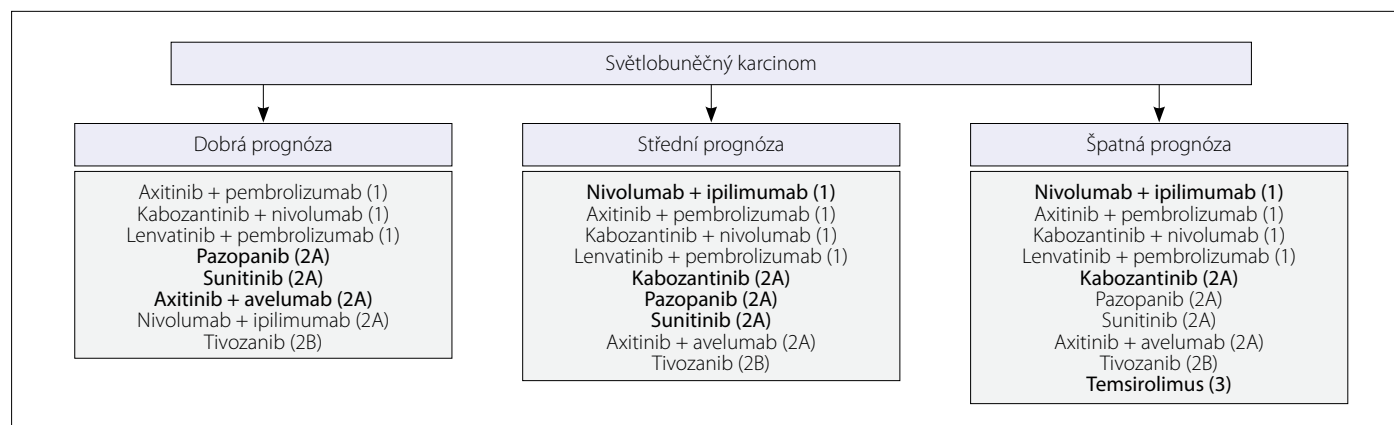
Na obr. 2 je schematicky znázorněno současné doporučení České onkologické společnosti pro léčbu první linie.

Tabulka 2 Prognostické systémy používané pro klasifikaci nemocných a výběr léčby.

Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002	Skórovací systém dle IMDC z roku 2009
LDH > 1,5násobek horní hranice normy,	Hemoglobin < dolní hranice normy
Hemoglobin < dolní hranice normy	Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l	Karnofsky index < 70 %
Karnofsky index < 70 %	Interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
Interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby	Neutrofilie nad horní limit normy Trombocytóza nad horní limit normy
Dobrá prognóza: žádný faktor Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory Špatná prognóza: 3 a více faktorů	

Tabulka 3 Přehled výsledků studií – rozdíly v přežití bez progresu (PFS) a celkovém přežití (OS) jsou statisticky signifikantní, není-li uvedeno jinak.

Zkoumaná léčba	Komparátor	Studie	CR (%)	ORR (%)	PFS (poměr rizik)	OS (poměr rizik)
Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	CheckMate 214 (pacienti se střední a špatnou prognózou)	9 vs. 1	42 vs. 27	0,76	0,66
Avelumab + axitinib	Sunitinib	JAVELIN Renal 101	4,4 vs. 2,1	55,2 vs. 25,5	0,62	0,82 (nesignifikanční rozdíl)
Pembrolizumab + axitinib	Sunitinib	Keynote 426	5,8 vs. 1,9	59,3 vs. 35,7	0,69	0,68
Lenvatinib + pembrolizumab	Sunitinib	CLEAR	16,1 vs. 4,2	71,0 vs. 36,1	0,39	0,66
Kabozantinib + nivolumab	Sunitinib	CheckMate 9ER	12,4 vs. 5,2	55,7 vs. 27,1	0,58	0,70
Kabozantinib + nivolumab + ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab	COSMIC 313	3 vs. 3	43 vs. 36	0,73	Zatím nehodnoceno

Obrázek 2 Doporučená léčba první linie u pacientů se světlobuněčným metastatickým renálním karcinomem. Hrazená léčba je vyznačena tučně. Upraveno podle [6].


Nesvětlobuněčný renální karcinom

Pacienti s nesvětlobuněčným renálním karcinomem (nccRCC) tvoří asi 25 % všech nemocných s primárním zhoubným nádorem ledviny. Histologicky se nejčastěji jedná o papilární karcinom (typ I a II) a chromofobní karcinom.

Optimální systémová léčba nccRCC dosud není známa, protože pacienti s touto diagnózou byli vyloučeni z většiny klinických studií a protože tato klinická jednotka je velice heterogenní. Nejlépe charakterizovanou aberací je aktivační mutace nebo amplifikace onkogenu *MET*, kterou nacházíme u mnoha papilárních renálních karcinomů. Ze srovnání tyrosinkinázových inhibitorů na základě studie fáze II vyplývá, že nejúčinnější monoterapií nccRCC je v současnosti kabozantinib.

Řada dalších studií probíhá a budoucnost je i zde pravděpodobně v kombinacích imunoterapie s cílenou léčbou. U těchto vzácných nádorů lze doporučit sekvenaci metodou next-generation sequencing za účelem identifikace případného cíle pro protinádorovou léčbu [5].

Závěr

Standardní léčbou první linie je dnes kombinovaná léčba, jejímž minimálně jedním komponentem je inhibitor imunitního kontrolního bodu. Snahou je začít léčbu s maximální možnou intenzitou, protože imunoterapií se může vyléčit snad až 30 % pacientů s metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura