

Léčba nádorů ledviny v roce 2020

MUDr. Simona Bořilová; MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D. | Klinika komplexní onkologické péče,
Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Bořilová S, Tomášek J. Léčba nádorů ledviny v roce 2020. *Farmakoterapie* 2020;16(2):180–186.

Česká republika si z nejasného důvodu dlouhodobě drží prvenství v incidenci renálního karcinomu. V léčbě časných stadií zůstává nadále jediným kurativním postupem léčba chirurgická bez následné adjuvantní léčby, protože doposud žádná ze studií neprokázala dlouhodobý prospěch, který by převažoval nad toxicitou. Největší pokrok byl zaznamenán v léčbě metastatického renálního karcinomu, a to díky rozvoji cílené léčby a imunoterapie. Hlavně imunoterapie, která byla doposud určena pro léčbu v pozdějších liniích, prokázala svou účinnost i v 1. linii a tím změnila doporučené postupy. Léčba metastatického renálního karcinomu se nyní posouvá do období kombinované imunoterapie a kombinační léčby imunoterapie a cílené léčby. Rozvoj nových léků a kombinací s sebou přinesl víc možností tzv. léčby „šité na míru“. Při volbě optimální terapie a sekvence je nutné brát v úvahu charakter nádoru, výkonnostní stav pacienta, jeho komorbidity a možnou toxicitu zvažovaného léku. V reálné praxi jsou podstatným faktorem také podmínky úhrady jednotlivého léku ze zdravotního pojištění.

Klíčová slova

renální karcinom, nefrektomie, cílená léčba, inhibitory VEGF, inhibitory mTOR, imunoterapie

Summary

Bořilová S, Tomášek J. Treatment of kidney tumors in 2020. *Farmakoterapie* 2020;16(2):180–186.

For an unclear reason, the Czech Republic has been for a long time the leader in the incidence of renal cancer. In early-stage, the only curative treatment remains surgical resection without adjuvant therapy, as none of the studies have shown a long-term benefit that would outweigh its potential toxicity. The most significant progress has been made primarily in the treatment of metastatic renal cell carcinoma due to the development of targeted therapy and immunotherapy. Especially immunotherapy, which has been previously designed for the following treatment lines,

has now proved its effectiveness in the first-line, and it has led to significant changes in the treatment of mRCC. The treatment of metastatic renal cancer is now heading into an era of combination treatment strategy (immunotherapy combination, immunotherapy and targeted therapy). The development of new drugs and their combinations brought more possibilities for personalized medicine. For the best choice of optimal treatment and its sequence, the nature of the tumor, the patient's performance status, comorbidities, and the possible toxicity of the drug should be taken into account. In daily practice, the reimbursement of the drug from health insurance company is also a significant factor.

Key words

renal cancer, nephrectomy, targeted therapy, VEGF inhibitors, mTOR inhibitors, immunotherapy

Epidemiologie

Karcinom ledviny (renal cell carcinoma, RCC) patří celosvětově k méně častým nádorovým onemocněním. Česká republika je ale z nejasných důvodů celosvětově na špici incidence tohoto onemocnění. Incidence měla do roku 2004 vzestupnou tendenci, pak dosáhla plateau (v roce 2017 byla incidence RCC v ČR 29,01/100 000 osob). Mortalita zůstává posledních deset let přibližně stejná, resp. má mírně klesající tendenci (v roce 2017 10,55/100 000 osob). Od roku 2000 pozorujeme zvyšující se záhyt onemocnění v I. stadiu (v roce 2017 přibližně 51 % pacientů), naproti tomu došlo k poklesu incidence ve II. stadiu (v roce 2017 přibližně 7 % pacientů). Incidence III. a IV. stadia zůstává za posledních 20 let přibližně vyrovnaná (v roce 2017 bylo diagnostikováno ve III. stadiu kolem 13 % pacientů a ve IV. stadiu kolem 16 % pacientů).¹

Klinické příznaky a diagnostika

Více než 50 % všech RCC je dnes diagnostikováno náhodně při vyšetření z jiných příčin, díky čemuž se klasická interní triáda primárního tumoru (hematurie, lumbalgie

a hmatný tumor v břiše) stává vzácnější. Celkové příznaky z paraneoplastických příčin jsou pro RCC typické a zahrnují anemii, úbytek hmotnosti, únavu a teploty. U některých pacientů se může objevit tzv. Staufferův syndrom, který je charakterizován elevací jaterních testů u pacientů bez jaterních metastáz.

K základním laboratorním vyšetřením patří sérová hladina kreatininu, laktátdehydrogenázy (LDH), C-reaktivního proteinu (CRP), korigovaná hladina sérového kalcia, hladina hemoglobinu, počet leukocytů, trombocytů a neutrofilů. Právě zmíněné laboratorní hodnoty jsou součástí prognostických skórovacích systémů. Nádorový marker pro karcinom ledviny neexistuje.

Většina případů RCC je zachycena ultrazvukovým vyšetřením. Základem stagingu je provedení CT břicha, malé pánve a hrudníku. Při zvažování operability může být indikována MR na oblast postižené ledviny k vyloučení invaze do velkých žil. Scintigrafie je doporučována jen při klinických nebo laboratorních známkách kostního postižení. Vyšetření PET/CT není u RCC standardně doporučováno.

Biopická confirmace je nezbytná především u pacientů, u nichž jsou plánované ablativní metody léčby (kryochirurgie, radiofrekvenční ablace), observace, nebo u pacientů v metastatickém stadiu nemoci. Komplikace biopsie, jako je krvácení nebo rozsev tumoru, se vyskytují výjimečně.²

Histopatologické podtypy

Poslední klasifikace zhoubných nádorů ledvin WHO z roku 2016 víc reflektuje biologické chování, chromozomální alterace a molekulární změny RCC.³ Světlobuněčný karcinom (ccRCC, clear cell renal cell carcinoma) tvoří asi 80 % všech nádorů ledvin v dospělém věku. Zbývajících

20 % nádorů tvoří vysoce heterogenní skupinu nesvětlobuněčného karcinomu (non-ccRCC, non clear cell renal cell carcinoma), do které patří např. papilární karcinom (10–15 % všech RCC) nebo chromofobní karcinom (5 % všech RCC). Kompletní seznam klasifikace WHO je v tabulce 1.

Také byla zavedena nová klasifikace pro grading tumoru dle ISUP (International Society of Urological Pathology). Tato klasifikace zohledňuje jak morfologii buněčných jader, tak i přítomnost sarkomatoidních či rhabdoidních buněk, a poskytuje lepší prognostické informace než doposud používaná klasifikace dle Fuhrmanové.³

Staging a prognostické hodnocení

V roce 2018 vstoupilo v platnost nové, 8. vydání klasifikace TNM, které v diagnóze RCC přineslo jenom jednu malou změnu, a to zrušení N2 v klasifikaci uzlinového postižení.

K hodnocení prognózy pacientů s RCC se v průběhu let vyvinulo několik prognostických skórovacích systémů. U pacientů s lokalizovaným renálním karcinomem jsou nejvíce používány klasifikace:

- SSIGN (Stage Size Grade Necrosis): TNM, grade podle Fuhrmanové, přítomnost nekróz v nádoru a velikost nádoru,
- UISS (University of California Los Angeles integrated staging system): TNM, výkonnostní stav pacienta, grade podle Fuhrmanové),
- pooperační Karakiewiczův nomogram: TNM, přítomnost symptomů, grade podle Fuhrmanové a velikost nádoru.

Pro volbu léčby metastatického RCC (mRCC) je důležitá stratifikace pacientů podle rizika. Součástí vstupního vyšetření každého pacienta by mělo být posouzení rizikových faktorů. K tomu máme k dispozici 3 skórovací systémy. Nejstarším a donedávna nejvíce používaným skórovacím systémem je model dle MSKCC (The Memorial Sloan Kettering Cancer Center) z roku 2002. Tento systém byl navržen na základě analýzy výsledků přežívání nemocných léčených cytokinovou léčbou, ale je validován i pro nemocné léčené cílenou terapií. S využitím dat ze studií s biologickou léčbou publikoval Heng novější skórovací systém dle IMDC (International mRCC Database Consortium) z roku 2009. Některá světová doporučení upřednostňují právě tuto klasifikaci před systémem MSKCC. Pro léčbu v 1. linii cílené terapie tyrosinkinázovými inhibitory (TKI) a bevacizumabem se používají skórovací systémy dle MSKCC z roku 2002 a IMDC. Poslední skórovací systém – dle Hudese z roku 2007 – je využíván pro nasazení temsirolimu. Prognostické skóre je důležité také z hlediska úhrady cílené léčby, protože pro velkou část cílených léků stanovil SÚKL indikační omezení dle prognostické skupiny. Pokud pacient patří do skupiny se střední prognózou dle skórovacího systému MSKCC z roku 2002 nebo dle IMDC z roku 2009 a zároveň do skupiny se špatnou prognózou dle Hudese z roku 2007, je možné podání jak TKI (sunitinib a pazopanib), tak i temsirolimu; rozhodnutí je plně v kompetenci indikujícího lékaře.⁴ Podrobně jsou skórovací systémy uvedeny v tabulkách 2–4.

tabulka 1 **Klasifikace Světové zdravotnické organizace z roku 2016 (World Health Organization, WHO)**

Světlobuněčný renální karcinom
Multilokulární cystický světlobuněčný karcinom s nízkým maligním potenciálem
Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom
Papilární karcinom
Chromofobní karcinom
Karcinom ze sběrných kanálků (Belliniho karcinom)
Medulární renální karcinom
Renální karcinom s translokací transkripčních genů rodiny MiT (microphthalmia-associated transcription factor)
Renální karcinom s deficiencí sukcinát dehydrogenázy
Mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom
Tubulárně cystický renální karcinom
Renální karcinom spojený se získanou cystózou ledvin
Světlobuněčný papilární renální karcinom
Neklasifikovaný karcinom
Papilární adenom
Onkocytom

tabulka 2 Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002

Rizikové faktory
LDH > 1,5násobek horní hranice normy
Hemoglobin < dolní hranice normy
Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
Karnofského index ≤ 70 %
Interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
Stratifikace do skupin dle rizika
Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

tabulka 3 Skórovací systém dle IMDC z roku 2009

Rizikové faktory
Hemoglobin < dolní hranice normy
Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
Karnofského index ≤ 70 %
Interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
Neutrofilie nad horní limit normy
Trombocytóza nad horní limit normy
Stratifikace do skupin dle rizika
Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

tabulka 4 Skórovací systém pro temsirolimus
(Hudes a kol., 2007)

Rizikové faktory
LDH > 1,5násobek horní hranice normy
Hemoglobin < dolní hranice normy
Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
Karnofského index ≤ 70 %
2 a více postižené orgány
Interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
Stratifikace do skupin dle rizika
Špatná prognóza: přítomnost 3 a více faktorů

Léčba I.–III. stadia

Základem léčby časných stadií je parenchym šetřící (parciální) nefrektomie. Z onkologického hlediska jsou výsledky dobře provedené parenchym šetřící nefrektomie ekvivalentní radikální nefrektomii u pacientů s T1 a T2 nádory.⁵ Parenchym šetřící nefrektomie je vhodná zejména u nádoru uloženého v pólu ledviny a u pacientů se solitární ledvinou, preexistující renální insuficiencí nebo při bilaterálních nádorech. U větších nádorů nebo při nemožnosti technicky provést parciální nefrektomii je indikována radikální nefrektomie. Oba přístupy mohou být provedeny laparoskopicky nebo otevřenou cestou. U nádorů T3 je indikována radikální nefrektomie s odstraněním celé ledviny

včetně Gerotovy fascie, ipsilaterální nadledviny a případně zvětšených lymfatických regionálních uzlin. Nejsou-li před operací stagingovým CT odhaleny zvětšené mízní uzliny, není lymfadenektomie indikována.

Proběhlo několik randomizovaných studií s adjuvantně podávaným sunitinibem (S-TRAC, ASSURE), sorafenibem (ASSURE) a pazopanibem (PROTECT). Z nich jenom studie S-TRAC, která testovala sunitinib vs. placebo u rizikových skupin nádorů, prokázala prodloužení přežití bez nemoci, avšak zlepšení celkového přežití pacientů doposud nebylo prokázáno.⁶ Na základě této studie bylo v USA Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) podání sunitinibu schváleno u skupiny nádorů s vysokým rizikem relapsu. Na druhou stranu Evropská léková agentura (European Medicines Agency, EMA) vzhledem k protichůdným výsledkům ostatních studií a neúměrnosti mezi klinickou prospěšností a toxicitou léčby neschválila žádný lék cílené léčby pro adjuvantní podání.

Pro pacienty s malým (≤ 3 cm) periferně uloženým tumorem s vysokým operačním rizikem (starší pacienti, se solitární ledvinou nebo renální insuficiencí) jsou vhodné lokální ablativní metody, jako radiofrekvenční ablace, mikrovlákná ablace nebo kryoablace. Aktivní sledování je jednou z terapeutických možností u malých nádorů (< 4 cm), a to hlavně u starších pacientů s významnými komorbiditami, kteří mají relativně krátkou naději dožítí.⁷ Před ablativními metodami nebo aktivním sledováním je vhodná bioptická verifikace tumoru.

Léčebné možnosti metastatického stadia renálního karcinomu

Přelomovým pokrokem v terapii mRCC bylo pochopení některých molekulárních patofyziologických mechanismů, které se podílejí na vzniku a růstu buněk RCC. Do praxe byla zavedena řada cílených léků, které inhibují signální dráhy nádorových buněk a uplatňují se v léčbě metastatického RCC.

Cytokinová terapie

Před zavedením cílené léčby do praxe byly cytokiny interferon (IFN), interleukin-2 (IL-2) nebo jejich kombinace (případně ještě i s chemoterapií) hlavní modalitou léčby mRCC. Na základě randomizovaných srovnání s cílenou léčbou však monoterapii IFN dnes považujeme za obsoletní léčebnou možnost. Léčba IFN se v současnosti používá v kombinaci s cílenou léčbou, konkrétně s bevacizumabem.

Tyrosinkinázové inhibitory (TKI) signální dráhy VEGF

Angiogeneze je zásadní podmínkou růstu nádorů, novotvorba cév zajišťuje přísun živin a kyslíku progredujícímu nádoru. VEGF je nejsilnějším angiogenním faktorem. Do praxe bylo zavedeno několik inhibitorů VEGF a řada je jich ve vývoji. Jsou dva možné přístupy k zablokování signální dráhy VEGF. Malé molekuly tyrosinkinázových inhibitorů (**sunitinib**, **sorafenib**, **pazopanib**, **axitinib**, **tivozanib**) blokují

intracelulární doménu receptoru VEGF, zatímco **bevacizumab** váže cirkulující VEGF a brání aktivaci receptoru VEGF.

Kabozantinib je moderní inhibitor VEGF, který inhibuje kromě VEGF i jiné tyrosinkinázy, jako jsou např. MET a AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB a další. Zvláštní pozornost si vysloužily zejména tyrosinkinázy MET a AXL, které jsou ve zvýšené míře exprimovány u světlobuněčného renálního karcinomu a je o nich známo, že jsou spojeny s přežíváním nádorových buněk a s rozvojem rezistence na inhibitory dráhy VEGF.

Inhibitory mTOR

Kináza mTOR má centrální úlohu v regulaci buněčného růstu. U mnoha typů nádorů je tato regulace porušena. Inhibitory mTOR **everolimus** a **temsirolimus** jsou registrovány pro léčbu metastatického karcinomu ledviny. Po jejich podání dochází k zastavení buněčného cyklu ve fázi G1 (cell arrest).

Imunoterapie

Terapie checkpoint inhibitory si našla své stálé uplatnění i v léčbě RCC. V praxi jsou využívány protilátky anti-PD-1/PD-L1 nebo anti-CTLA-4, a to jak v monoterapii, tak i v kombinaci. Do této skupiny léčiv patří nivolumab, pembrolizumab (anti-PD-1 protilátka), atezolizumab, avelumab (anti-PD-L1 protilátka) a ipilimumab (anti-CTLA-4 protilátka). Nově se do praxe zavádějí také kombinace imunoterapie a cílené léčby, jako například axitinib + pembrolizumab nebo avelumab + axitinib.

Volba léčby metastatického renálního karcinomu

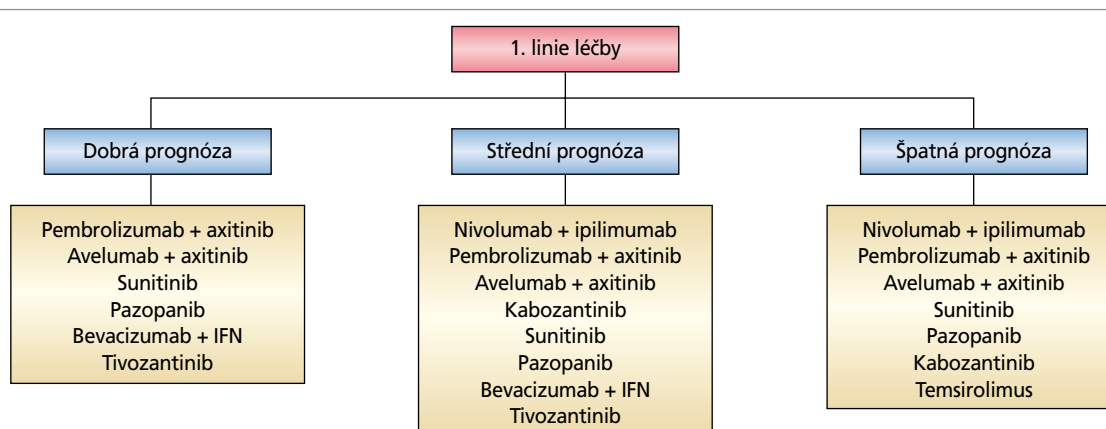
Hlavním léčebným cílem je u mRCC dlouhodobé přežití při stabilizované nemoci s dobrou kvalitou života při minimální toxicitě léčby. K dosažení optimálního výsledku je třeba dobře zvolit lék do 1. linie léčby i následnou sekvenci. V rozhodovacím procesu je nutné brát v úvahu klinický stav pacienta, jeho komorbiditu a compliance, prognostické skóre, preference pacienta a aktuální podmínky úhrady

zdravotní pojišťovnou. Doba, kdy musí být léčba zahájena, není přesně definována. U asymptomatického pacienta s omezeným rozsahem onemocnění je za vhodný postup považováno aktivní sledování („watch and wait“). Bezpečnost přístupu „watch and wait“ byla potvrzena nejen retrospektivními studiemi, ale i prospektivními studiemi. Do této prospektivní multicentrické studie II. fáze bylo zařazeno 52 nepředléčených, asymptomatických pacientů s mRCC, kteří byli aktivně sledováni. Na základě výsledků studie byla definována příznivá skupina pacientů (≤ 2 orgány postižené metastázami a ≤ 1 rizikový faktor dle skóre IMDC), do této skupiny spadalo 26 pacientů. Medián sledování v této skupině dosáhl 22,2 měsíce oproti 8,4 měsíce u zbylých 19 pacientů v nepříznivé skupině (≥ 2 orgány postižené metastázami a ≤ 1 rizikový faktor dle skóre IMDC).⁸

1. linie paliativní léčby u světlobuněčného renálního karcinomu (ccRCC)

Největší novinkou roku 2020 v léčbě metastatického ccRCC je zavedení kombinované léčby v 1. linii. Na začátku roku 2020 získala v České republice úhradu kombinace imunoterapie (nivolumab + ipilimumab). Ta byla schválena na základě studie III. fáze CheckMate 214, která prokázala superioritu kombinace nivolumab + ipilimumab oproti sunitinibu u pacientů se střední a špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1–6). Jde o první kombinovanou imunoterapii v této indikaci, která prokázala statisticky i klinicky významný přínos v prodloužení mediánu celkového přežití se snížením rizika úmrtí o 37 % proti sunitinibu. Významná je vysoká četnost parciálních léčebných odpovědí a kompletních odpovědí (ORR 41,9 % vs. 29,4 %, CR 11,3 % vs. 1,2 %). Tato velmi dobrá účinnostní data jsou provázena lepší kvalitou života proti kontrolnímu rameni.⁹ Dále na základě studií III. fáze KEYNOTE-426 (pembrolizumab + axitinib vs. sunitinib) a JAVELIN Renal 101 (avelumab + axitinib vs. sunitinib) získala také kombinace checkpoint inhibitorů a TKI nově indikaci do 1. linie léčby pro všechny prognostické skupiny, bez ohledu na expresi PD-L1.¹⁰ V České republice zatím tato kombinace nemá schválenou úhradu.

obrázek 1 Algoritmus léčby v 1. linii dle aktuálních doporučení ESMO



U pacientů s dobrou prognózou, pokud nelze nasadit kombinovanou léčbu checkpoint inhibitory a TKI, zůstává zlatým standardem léčba TKI, jako je sunitinib, pazopanib, bevacizumab v kombinaci s INF nebo tivozanib, pokud je dostupný.

Pro pacienty ve střední prognostické skupině je novým standardem léčby kombinace nivolumabu s ipilimumabem. Pokud není možná léčba checkpoint inhibitory, máme na výběr buď léčbu VEGF inhibitory (u pacientů s dobrou prognózou), nebo terapii kabozantinibem, který je indikován pro pacienty se střední a špatnou prognózou v 1. linii na základě studie III. fáze CABOSUN (kabozantinib vs. sunitinib).

Léčba pacientů se špatnou prognózou je velmi podobná skupině pacientů se střední prognózou. Navíc v této skupině je možnost do 1. linie léčby zařadit mTOR inhibitor temsirolimus, který ve studii III. fáze prokázal superioritu v porovnání s interferonem α .

Přítomnost sarkomatoidní diferenciace je spojena s agresivním chováním nádoru a špatnou prognózou.¹¹ Nově některá data ze subanalýz studií naznačují, že sarkomatoidní subtypy renálního karcinomu mají zánětlivý fenotyp a vyšší expresi PD-L1, a proto mohou být citlivé na terapii checkpoint inhibitory.¹² Například ve studii CheckMate 214 (ipilimumab + nivolumab vs. sunitinib) mělo celkově 112 pacientů nádor se sarkomatoidní komponentou. Právě u těchto pacientů bylo v rameni s imunoterapií dosaženo významných odpovědí (ORR 57 % vs. 19 %, CR 18,3 % vs. 0 %, medián OS 31,2 vs. 13,6 měsíce). Na základě těchto dat je u nádorů se sarkomatoidní složkou v 1. linii léčby

doporučována kombinace checkpoint inhibitorů. Algoritmus léčby všech prognostických skupin shrnuje obrázek 1.

2. linie paliativní léčby ccRCC

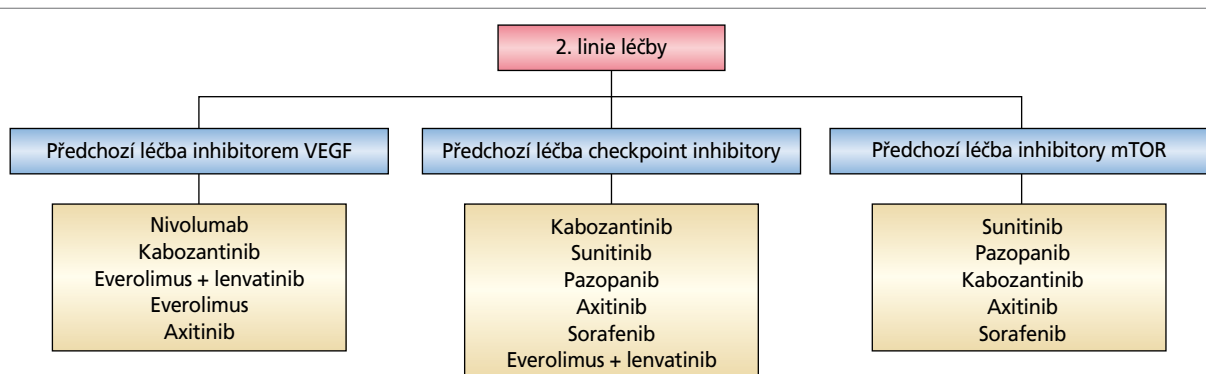
Doporučená léčba v 2. linii prošla nedávno velkou změnou po zveřejnění 2 velkých studií prokazujících prodloužení celkového přežití pacientů léčených nivolumabem nebo kabozantinibem oproti everolimu. Schválení kabozantinibu bylo založeno především na výsledcích studie METEOR a nivolumabu na základě studie CheckMate 025.^{13,14} Tyto studie zařazují zmíněné léky do 2. linie léčby po selhání inhibitoru VEGF. Pokud není možná léčba kabozantinibem ani nivolumabem, je další možností everolimus v kombinaci s lenvatinibem. Tato kombinace prokázala prodloužení OS a PFS oproti everolimu v monoterapii, ale není v ČR aktuálně hrazena. Další možností léčby je monoterapie axitinibem nebo everolimem.

Po selhání imunoterapie (nivolumab + ipilimumab) v 1. linii můžeme do 2. linie zvolit léčbu inhibitory VEGF: sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib, multikinázový inhibitor kabozantinib nebo inhibitor mTOR everolimus. Po progresi na léčbě inhibitory mTOR je možná léčba inhibitory VEGF, jako je sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib nebo opět multikinázovým inhibitory kabozantinibem. Možnosti léčby shrnuje obrázek 2.

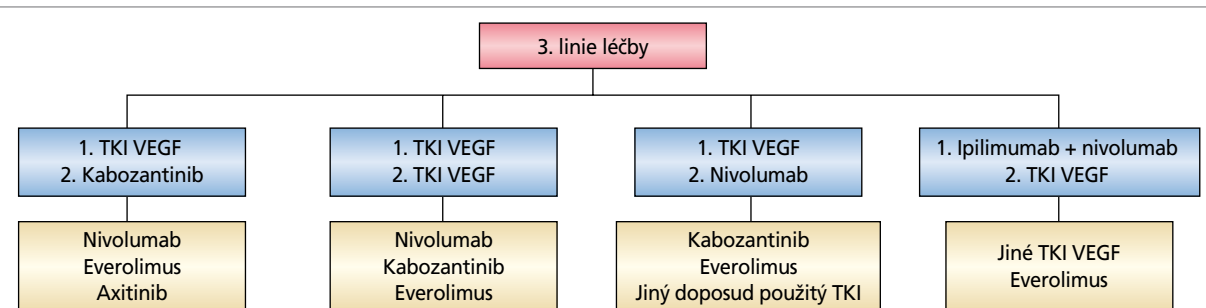
3. linie paliativní léčby ccRCC

Výběr léčiva pro 3. linii závisí hlavně na předchozí léčbě a aktuálních úhradových možnostech. Je nutno brát v úva-

obrázek 2 Algoritmus léčby v 2. linii dle aktuálních doporučení ESMO



obrázek 3 Algoritmus léčby ve 3. linii dle aktuálních doporučení ESMO



tabulka 5 Aktuální úhradové omezení dle SÚKL, březen 2020

Název přípravku	Účinná látka	Histologický podtyp	Linie léčby	Předchozí léčba	Prognostická skupina	Poznámky
Cabometyx	Kabozantinib	ccRCC	2. linie	TKI	Není podmínkou	ECOG 0–1 Bez symptomatických CNS MTS
Torisel	Temsirolimus	Všechny	1. linie	–	Špatná prognostická skupina (> 3 body dle Hudese)	–
Sutent	Sunitinib	Všechny	1. linie	–	Nízké nebo střední riziko	ECOG 0–1
			2. linie	–	Pro všechny skupiny	
Votrient	Pazopanib	Všechny	1. linie	–	Nízké nebo střední riziko dle kritérií MSKCC	ECOG 0–1
			2. linie	Po selhání cytokinů	Není podmínkou	
Afinitor	Everolimus	Všechny	Max. ve 3. linii (včetně terapie cytokiny)	Sunitinib/pazopanib, případně též axitinib/sorafenib	Není podmínkou	Není omezení
Inlyta	Axitinib	Všechny	2. linie	Cytokiny nebo sunitinib	Není podmínkou	ECOG 0–1 Bez symptomatických CNS MTS
Nexavar	Sorafenib	Všechny	1. linie	Kontraindikace cytokinové léčby Nesnášenlivost nebo kontraindikace sunitinibu	Není podmínkou	ECOG 0–1 Bez symptomatických CNS MTS
			2. linie	Po selhání léčby cytokiny	Není podmínkou	
Opdivo	Nivolumab	ccRCC	1. linie v kombinaci s ipilimumabem	–	Pro střední a špatnou prognózu dle IMDC o hodnotě 1–6	Všeobecně platné indikační podmínky pro imunoterapii
			2. a 3. linie	Po terapii inhibitory VEGF – pacienti nesměli být léčeni inhibitory mTOR	Bez omezení	
Avastin	Bevacizumab	Všechny	1. linie	V kombinaci s interferonem α	Bez omezení	Bevacizumab hrazen do progresse onemocnění, pokud je z důvodu toxicity nutno ukončit podávání jedné nebo více složek chemoterapie
Lenvima	Lenvatinib					Lék nemá úhradu pro diagnózu mRCC
Fotivda	Tivozanib					Není na českém trhu dostupný
Keytruda + Inlyta	Pembrolizumab + axitinib					Tato kombinace nemá v ČR schválenou úhradu pro diagnózu mRCC
Bavencio + Inlyta	Avelumab + axitinib					Tato kombinace nemá v ČR schválenou úhradu pro diagnózu mRCC

hu celkový výkonnostní stav pacienta i účinek a toxicitu předchozí léčby. Algoritmus možností léčby je shrnutý na obrázku 3.

Systémová léčba nesvětlobuněčného renálního karcinomu (non-ccRCC)

Aktuálně jsou dostupná jenom velmi omezená klinická data pro léčbu non-ccRCC. Důvodem je jednak malý počet pacientů, jednak heterogenita této skupiny, která bývá většinou vyřazena z klinických studií. Studie byly zaměřené hlavně na porovnání účinnosti inhibitorů TKI vůči inhibitorům mTOR. I když vzhledem k malému počtu pacientů tyto studie neposkytly definitivní odpověď na volbu léku, jejich výsledky mírně upřednostňují sunitinib před everolimem.^{15,16} V 1. linii tedy můžeme volit mezi TKI (sunitinibem a pazopanibem) a inhibitorem mTOR (everolimem nebo temsirolimem).

Aktuálně platné úhradové podmínky systémové léčby v České republice

V předchozím textu jsme uvedli velké množství léčebných možností mRCC. Nicméně v reálné praxi jsou podstatným limitujícím faktorem při rozhodování podmínky úhrady jednotlivého léku ze zdravotního pojištění. Aktuální úhradová omezení dle SÚKL v březnu 2020 jsou uvedena v tabulce 5.

Chirurgická léčba v metastatickém stadiu nemoci

V době, kdy byla zlatým standardem léčby terapie cytokiny, byla cytoredukční nefrektomie (CN) indikována u všech pacientů v dobrém výkonnostním stavu.¹⁷ Avšak v době cílené léčby zkoumala vhodnost CN randomizovaná studie CARMENA, která prokázala, že u pacientů se střední

nebo špatnou prognózou dle MSKCC léčených sunitinibem provedení CN nezlepšuje jejich prognózu.¹⁸ Na základě těchto výsledků je významný ústup od cytoredukční nefrektomie a indikace by měla proběhnout v prostředí multioborového týmu.

V případě oligometastatického onemocnění, resp. pokud jsou metastázy resekabilní, je vhodné zvažovat možnosti resekce nebo lokální ablační léčby. Každá indikace k metastazektomii by měla být projednána v multioborovém týmu. Pacienti, kteří mohou mít potenciálně prospěch z metastazektomie, jsou ti, kteří mají dobrý výkonostní stav, oligometastatické onemocnění, nádor nízkého nebo středního stupně, s dlouhodobou stabilizací nebo regresí metastáz během systémové léčby. Metastazektomie by měla být v optimálním případě radikální (R0). Po dosažení R0 resekce metastáz není indikována další systémová léčba.¹⁹

Závěr

V klasifikaci a léčbě renálního karcinomu nastalo v posledních letech mnoho změn. Menší aktualizace přinesla

nová klasifikace histopatologických subtypů a gradingu renálního karcinomu a také 8. vydání klasifikace TNM, z roku 2018. I přes významný pokrok v systémové léčbě zůstává chirurgická resekce jedinou kurativní metodou. Dosavadní studie neposkytly dostatečně silné důkazy pro zavedení cílené terapie do adjuvantní léčby. Nové prospektivní studie potvrdily, že i aktivní sledování u dobře vybrané skupiny pacientů je validní léčebnou možností. Nejvíce změn nastalo na poli systémové léčby mRCC, a to hlavně v 1. linii léčby. Na základě dat ze studií jsou nyní anti-PD1/PD-L1 protilátky indikovány již do 1. linie v kombinaci s anti-CTLA-4 protilátkou nebo s cílenou léčbou. Kombinace nivolumabu a ipilimumabu má v České republice schválenou indikaci a úhradu do 1. linie pro pacienty se střední a špatnou prognózou dle IMDC. V budoucnu lze předpokládat schválení úhrady i pro kombinaci imunoterapie s tyrosin-kinázovým inhibitorem.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Literatura

- 1 <https://svod.cz/>.
- 2 Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, et al. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *J Urol* 2007;178:379–86.
- 3 Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016;70:93–105.
- 4 Zhoubný novotvar ledviny (C64). In: Modrá kniha České onkologické společnosti – 25. aktualizace 137–143 (2019).
- 5 Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:543–52.
- 6 Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results. *Eur Urol* 2018;73:62–8.
- 7 Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011;60:39–44.
- 8 Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317–24.
- 9 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90.
- 10 Guidelines, C. P. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. *Ann Oncol* 2017;1–4.
- 11 Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. *Oncologist* 2012;17:46–54.
- 12 Pichler R, Compérat E, Klatter T, et al. Renal cell carcinoma with sarcomatoid features: finally new therapeutic hope? *Cancers (Basel)* 2019;11(3).
- 13 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13.
- 14 Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27.
- 15 Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69:866–74.
- 16 Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:378–88.
- 17 Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071–6.
- 18 Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417–27.
- 19 Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:706–20.