

Iniciálna liečba metastatického karcinómu obličky

MUDr. Jana Obertová, PhD.

II. onkologická klinika LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava

V prípade pokročilého alebo metastatického renálneho karcinómu je zvyčajne indikovaná systémová liečba. Za iniciálnu liečebnú voľbu pre pacientov s dobrou prognózou je považovaná molekulárna cieleňá antiVEGF terapia, preferene sunitinib alebo pazopanib. Tieto dva lieky majú podobnú efektívnosť pri porovnaní v rámci randomizovaných klinických štúdií. Pre pacientov so strednou a zlou prognózou je podľa pripravovanej aktualizácie odporúčaní Európskej urologickej asociácie (EAU) preferovaná kombinácia nivolumab s ipilimumabom v prípade jej dostupnosti. Ak imunoterapia nie je dostupná, primárnou liečebnou možnosťou zostáva antiVEGF terapia.

Kľúčové slová: renálny karcinóm, prvá línia, imunoterapia, cieleňá liečba

Initial treatment of metastatic renal cell carcinoma

In general, systemic therapy is indicated when unresectable disease, either metastatic or locally advanced, is present. For patients with good-risk disease, antiangiogenic targeted therapy is the primary option. Among the available agents, the preferred ones are sunitinib and pazopanib. Both drugs have similar efficacy in comparison in randomised clinical trials. According to the guidelines from the European Association of Urology (EAU), which will be updated based on the recent data, for patients with intermediate or poor-risk disease immunotherapy with the combination of nivolumab plus ipilimumab is preferred where this regimen is available. If immunotherapy is not available, antiangiogenic targeted therapy remains the primary option.

Key words: renal cell carcinoma, first line, immunotherapy, targeted therapy

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(1):10-15

Úvod

Veľa renálnych karcinómov progreduje bez akýchkoľvek symptómov, preto je ochorenie často diagnostikované v lokálne pokročilom (neresekovateľnom) alebo metastatickom štádiu. Navyše približne 30 % pacientov s iniciálne resekovateľnou chorobou napriek radikálnej operácii zrecidivuje. Systémová liečba (imunoterapia, cieleňé lieky), chirurgia a rádioterapia predstavujú liečebné mož-

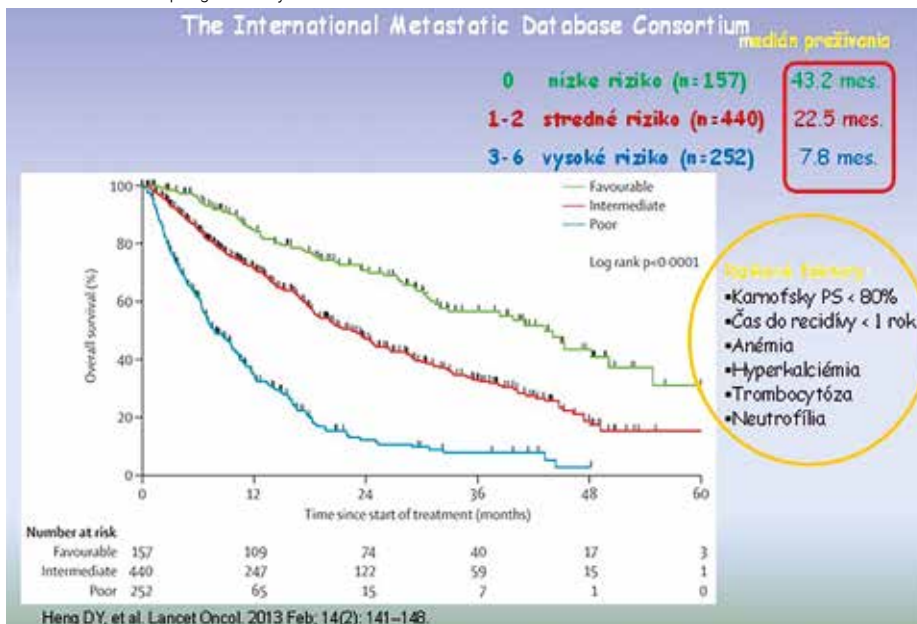
nosti s rôznym významom a efektívnosťou v závislosti od rozsahu choroby, jej lokalizácie, ako aj špecifik pacienta.

Pri výbere liečby sa zohľadňuje rozdelenie pacientov do troch prognostických skupín: dobrej, strednej a zlej. IMDC (The International Metastatic Database Consortium) model zohľadňuje 6 kritérií: výkonnosť stav Karnofského index < 80 %, interval od stanovenia diagnózy do iniciácie cieleňej liečby < 1 rok, hemoglobín

< dolná hranica normy, sérové kalcium > horná hranica normy, počet neutrofilov > horná hranica normy, počet trombocytov > horná hranica normy. Dobrá prognostická skupina nemá žiadne, stredná má 1 – 2 a zlá prognostická skupina má prítomné ≥ 3 rizikové faktory (obrázok 1) (1).

V prípade pokročilého alebo metastatického renálneho karcinómu je zvyčajne iniciovaná systémová liečba. U asymptomatických pacientov, len s malým objemom choroby bez nepriaznivých prognostických črt, môže byť aktívna observácia alternatívou, ak je želanie pacienta oddialiť iniciáciu terapie a s ňou spojenú očakávanú toxicitu, pokiaľ nie je dokumentovaná jednoznačná progresia ochorenia. Údaje zo zväčša retrospektívnych analýz poukazujú na medián času do progresie (mPFS) 12 – 14 mesiacov (2 – 3).

Obrázok 1. IMDC prognostický model



Systémová liečba svetlobunkového renálneho karcinómu

Molekulárna cieleňá antiangiogénna terapia a imunoterapia s inhibítormi kontrolného bodu (checkpoint) predstavujú preferenčné primárne liečebné možnosti pri pokročilom alebo metastatickom svetlobunkovom renálnom karcinóme. Dostal publikované ESMO

odporúčania sú z roku 2016 a nezahŕňajú výsledky najnovšie publikovaných štúdií (obrázok 2) (4). Tie sú inkorporované zatiaľ len do pripravenej aktualizácie odporúčaní EAU (European Association of Urology) (5). Podľa nich pre pacientov v dobrej rizikovej prognostickej skupine je primárnou liečebnou voľbou antiVEGF cielená terapia. Alternatívna možnosť je imunoterapia kombináciou nivolumab + ipilimumab, eventuálne monoterapia nivolumabom alebo observácia v prípade pomaly progredujúcej choroby. Pre pacientov so strednou a zlou prognózou sa odporúča v prvej línii iniciovať liečbu kombináciou nivolumab + ipilimumab. Ak táto liečba nie je dostupná, primárnou liečebnou možnosťou zostáva antiVEGF cielená terapia. Za preferované lieky sú odporúčané sunitinib a pazopanib.

Molekulárna cielená terapia

Pochopenie patogenézy renálneho karcinómu na molekulárnej úrovni viedlo k identifikácii VEGF a mTOR signálnych dráh ako dôležitých terapeutických cieľov.

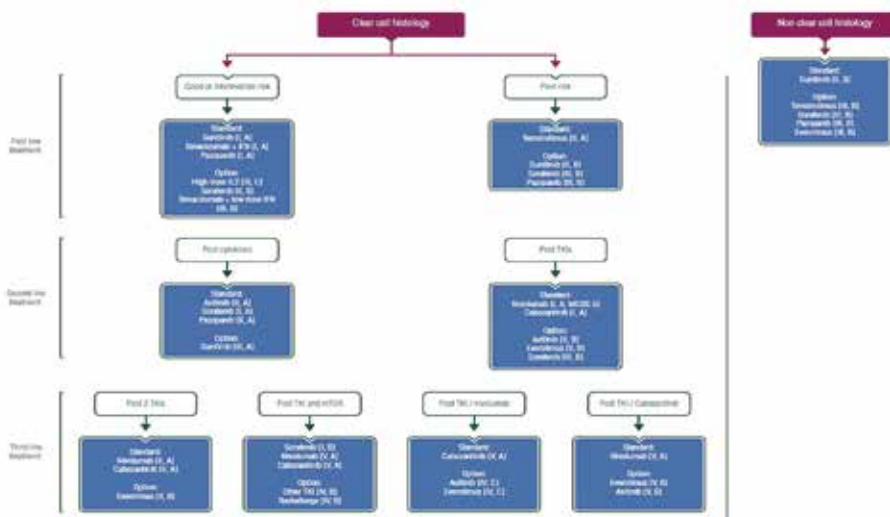
Antiangiogénna signálna dráha – VEGF

Dva rozdielne terapeutické prístupy preukázali aktivitu: tyrozínkinázové inhibítory (TKI) ako sunitinib, pazopanib, kabozantinib, axitinib, sorafenib, ktoré blokujú VEGF receptor a monoklonálna protilátka bevacizumab viažuca sa na cirkulujúci VEGF, čo následne blokuje väzbu, a tým aktiváciu VEGF receptora. Randomizované klinické štúdie potvrdili efektivitu a zlepšenie liečebných výsledkov antiVEGF inhibítormi v porovnaní s interferénom-alfa.

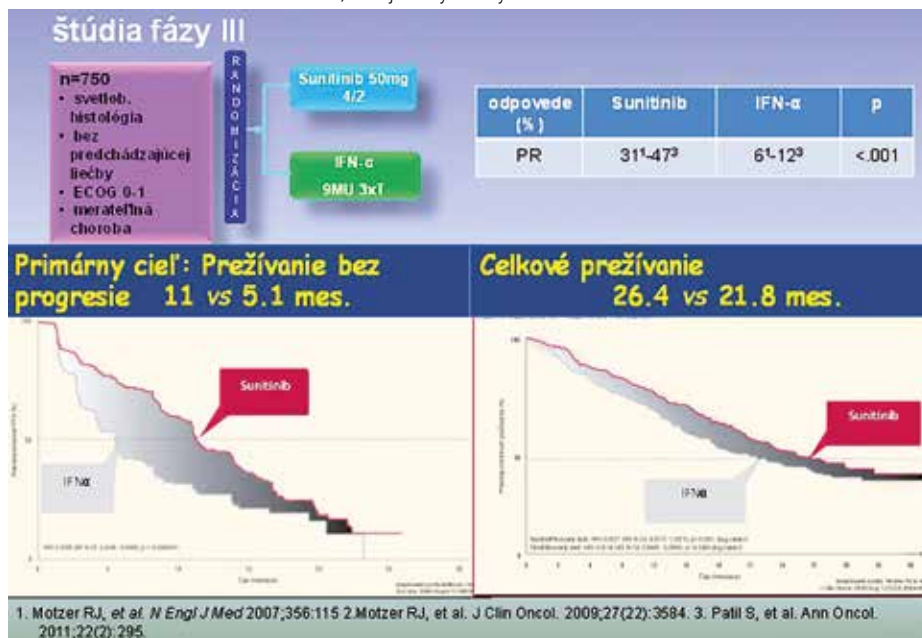
Sunitinib

Sunitinib v prvej línii v pilotnej štúdií fázy III so 750 pacientmi s dobrou a so strednou prognózou, ktorá viedla k jeho schváleniu regulačnými autoritami do liečby renálneho karcinómu, bol podávaný v schéme 50 mg denne 4 týždne s 2-týždňovou prestávkou. Dosiahol 31 % odpovedí, zdvojnásobenie mPFS 11 vs 5 mesiacov, HR 0,42, 95 % CI (0,32 – 0,54) v porovnaní s interferénom- α . Významný bol aj počet dosiahnutých stabilizácií 40 %,

Obrázok 2. ESMO 2016 odporúčania na liečbu metastatického renálneho karcinómu



Obrázok 3. Štúdia SUNITINIB vs IFN, dizajn a výsledky

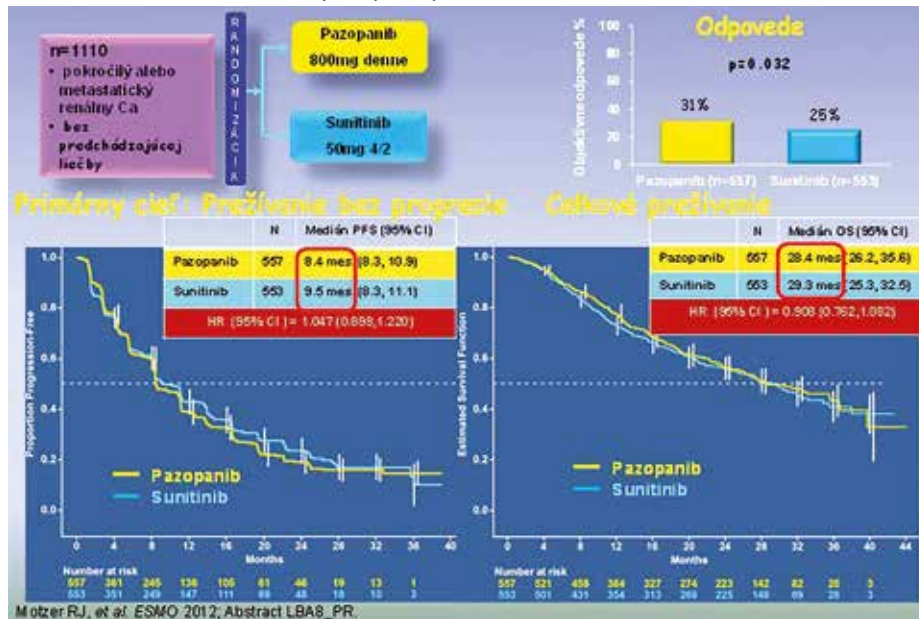


čím klinický benefit liečby (odpoveď + stabilizácia) dosahuje 87 %. Podľa finálnej analýzy tejto štúdie počet dosiahnutých odpovedí stúpol na 47 %, z toho 3 % kompletných vs 12 %. Medián OS bol 26,4 vs 21,8 mesiaca, HR 0,82, 95 % CI (0,67 – 1,00) (obrázok 3). Viac ako polovica pacientov v oboch štúdiových ramenách bola pri progresii následne liečená antiVEGF inhibítormi. Multivariačná analýza prežitia na podklade stratifikačných parametrov preukázala, že iniciálna liečba sunitinibom bola štatisticky významným prediktorom predĺženého prežitia. Sunitinib vykazuje prevažne miernu až stredne závažnú toxicitu, medzi najčastejšie nežiaduce účinky (NÚ) patrí únava, hypertenzia, hnačka a kožná toxicita (6 – 7).

V klinických štúdiách boli hodnotené rôzne režimy užívania sunitinibu s dôrazom na hľadanie optimálnej tolerovateľnosti. Štandardný režim sunitinibu 50 mg 4/2 bol porovnávaný v štúdií fázy II s kontinuálnym dávkovaním 37,5 mg denne na počte 292 pacientov. Štvortýždňový režim viedol k signifikantne dlhšiemu času do deteriorácie (8).

Ďalšie menšie štúdie preukázali, že alterácia dávkovania na schému 50 mg denne 2 týždne s 1-týždňovou pauzou predstavuje lepšie tolerovaný režim s významne nižším počtom NÚ pri zachovanej účinnosti a je v súčasnosti preferenčne odporúčaným režimom pre liečbu sunitinibom (9 – 13).

Obrázok 4. Štúdia COMPARZ, dizajn a výsledky



Skupinová analýza 6 štúdií zahrňajúca 1 056 pacientov liečených sunitinibom preukázala rovnaký benefit z liečby u starších pacientov. Nebol žiadny významný rozdiel v mPFS (11 vs 10 mesiacov) a mOS (26 vs 24 mesiacov) medzi pacientmi vo veku < 70- a ≥ 70-ročnými. Toxicita u starších pacientov bola signifikantne vyššia. Rozhodnutie indikovať sunitinib u starších pacientov musí byť na základe individuálneho posúdenia riziku/benefitu s ohľadom na ciele a preferenciu pacienta (14).

Pazopanib

V randomizovanej štúdií fázy III s dizajnom porovnávajúci pazopanib s placebom bolo zaradených 435 pacientov v pomere 2 : 1 v prospech pazopanibu. Zaradení pacienti mohli byť predliečení cytokínmi (202 pacientov, 46 %) alebo ešte neboli liečení (233 pacientov, 54 %). Celkový počet dosiahnutých odpovedí bol 30 %, z toho kompletných < 1 %, mPFS 9,2 vs 4,2 mesiaca proti placebo, HR 0,46, 95 % CI (0,34 – 0,62), bez rozdielu v mOS 22,9 vs 20,5 mesiaca, HR 0,91, 95 % CI (0,71 – 1,16), skreslenému následnou možnosťou prechodu z placebo pri progresii na liečbu pazopanibom (54 % pacientov). Ak by sme súbor rozdelili ešte na neliečených pacientov, mPFS bol 11,1 vs 2,8 mesiaca s počtom odpovedí 32 %, v prípade cytokínmi predliečenej skupiny mPFS 7,4

vs 4,2 mesiaca s počtom odpovedí 29 %. Najčastejšou toxicitou bola hypertenzia a hnačka (15).

Pazopanib verus sunitinib

Dve klinické štúdie porovnávali pazopanib a sunitinib. Klinická štúdia COMPARZ na súbore 1 110 pacientov porovnávala prvolíniovú liečbu pazopanibom proti sunitinibu, ktorá preukázala non-inferioritu pazopanibu. Mediány PFS 8,4 vs 9,5 mesiaca, HR 1,05, 95 % CI (0,90 – 1,22) a mOS 28,3 vs 29,1 mesiaca, HR 0,92, 95 % CI (0,79 – 1,06) boli bez signifikantného rozdielu. Dosiahnuté liečebné odpovede boli signifikantne vyššie pre pazopanib (31 % vs 25 %) (obrázok 4). Počet ukončení pre toxicitu bol podobný (24 % pazopanib vs 20 % sunitinib), z čoho najviac pre abnormálne hepatálne testy (6 % vs 1 %). V liečebnom ramene s pazopanibom bolo menej kožnej a slizničnej toxicity a únavy, naopak, zaznamenala sa vyššia incidencia abnormálnych hepatálnych testov. Súčasťou štúdie bolo aj hodnotenie kvality života, ktorá vyšla v prospech pazopanibu. Kritika štúdie zahŕňa výčitky k dizajnu (hodnotenie odpovede každých 6 týždňov a toxicity a kvality života po 1. cykle každé 4 týždne), použitie príliš širokého rozhrania HR 1,25 pre non-inferioritu, pričom v per-protokol analýze (t. j. reálne odliečených pacientov) táto hranica nebola dosiahnutá (16 – 17).

V štúdií PISCES bola porovnávaná tolerancia oboch liekov so zámerom zhodnotiť, či rozdiely v toxicite ovplyvnia výber liečby pacientom. Stošesťdesiadeväť pacientov bolo randomizovaných na 10-týždňový kurz liečby buď pazopanibom, alebo sunitinibom s následnou výmenou za alternatívny preparát po dvojtýždňovej „wash out“ pauze. Po tejto úvodnej dvojito zaslepanej fáze pokračovali v liečbe preparátom, ktorí si vybrali samotní pacienti. Signifikantne viac pacientov (70 vs 22 %) preferovalo liečbu pazopanibom (primárny cieľ). Sekundárnymi cieľmi bola preferencia lekára (61 vs 22 %) a hodnotenie kvality života, ktorá bola lepšia v prospech pazopanibu s nižšou incidenciou únavy a dysgeúzie (18).

Sorafenib

V štúdií fázy II u nepredliečených pacientov v porovnaní s interferónom-α síce dosiahol viac odpovedí a lepšiu kvalitu života, ale bez vplyvu na PFS (19).

V štúdií TARGET fázy III s 903 pacientmi po zlyhaní imunoterapie cytokínmi dosiahol odpovede 10 %, z toho kompletné remisie < 1 %, počet stabilizácií 74 %, mPFS 5,5 vs 2,8 mesiaca HR 0,44, 95 % CI (0,35 – 0,55) v porovnaní s placebom, s mOS 17,8 vs 15,2 mesiaca, HR 0,88, 95 % CI (0,74 – 1,04). Pacienti na placebovom ramene mali možnosť následnej liečby sorafenibom. Toxicita bola zväčša mierneho stupňa 1 – 2, najčastejšie diarhoe, únava a kožná (20 – 21). V separátnej analýze sorafenib bol efektívny u podskupiny starších (≥70-ročných) pacientov so signifikantným mPFS (26 vs 14 týždňov) (22).

Kabozantinib

Kabozantinib je multiTKI, ktorý okrem VEGF inhibuje aj MET a AXL gény asociované so zlou prognózou a rozvojom rezistencie na VEGF inhibíciu. V štúdií CABOSUN fázy II 157 nepredliečených pacientov so strednou a zlou prognózou bolo randomizovaných buď na kabozantinib, alebo sunitinib. Primárny cieľ mPFS bol signifikantne predĺžený 8,2 vs 5,6 mesiaca, HR 0,65, 95 % CI (0,48 – 0,99), vyšší počet odpovedí (46 vs 18 %). Medián OS bol dlhší, ale nedosiahol štatistic-

kú významnosť 30,3 vs 21,8 mesiaca HR 0,80, 95 % CI (0,50 – 1,26). Kabozantinib je v súčasnosti schválený len na liečbu pacientov predliečených antiangiogénou terapiou (23).

Bevacizumab + interferón- α

Kombinácia bevacizumabu a interferónu- α proti interferónu- α bola skúmaná v dvoch štúdiách fázy III. V štúdií AVOREN kombinácia významne predĺžila mPFS 10,2 vs 5,5 mesiaca, HR 0,63, 95 % CI (0,45 – 0,72), ale len s trendom na mOS 23,3 vs 21,3 mesiaca, HR 0,86, 95 % CI (0,72 – 1,04), čo bol primárny cieľ štúdie (24 – 25).

Podobne v štúdií CALGB 90206 732 pacientov dosiahlo významne dlhší mPFS 8,5 vs 5,2 mesiaca, HR 0,71, 95 % CI (0,61 – 0,83) a trend mOS 18,3 vs 17,4 mesiaca, HR 0,86, $p = 0,07$, čo bol aj v tejto štúdií primárny cieľ (26 – 27).

mTOR inhibítory

Inhibícia mTOR (target of rapamycin) signalizácie má potenciál inhibovať nádorovú progresiu na viacerých úrovniach. Ich postavenie v iniciálnej terapii renálneho karcinómu je v súčasnosti veľmi limitované a uplatňujú sa viac v neskorších líniiach liečby.

Temsirolimus

Temsirolimus v štúdií fázy III na súbore 626 pacientov rozdelených do troch liečebných skupín: temsirolimus, interferón- α a ich kombinácie u prognosticky zlej skupiny pacientov dosahuje 8,6 % odpovedí, mPFS 3,8 mesiaca a významne dlhší mOS 10,9 mesiaca vs 7,3 mesiaca v porovnaní s interferónom- α . Nebol pozorovaný zásadnejší benefit kombinovanej liečby. Najčastejšia toxicita je kožná, stomatitída a hyperlipidémia (28).

Everolimus

V štúdií RECORD 3 fázy II everolimus bol v prvej línii inferiorný proti sunitinibu. 471 pacientov bolo randomizovaných buď na everolimus, alebo sunitinib a následnou vzájomnou zámennou pri progresii. Prvolíniový mPFS bol 7,9 vs 10,7 mesiaca, HR 1,4 95 % CI (1,2 – 1,8) a mOS 22,4 vs 32,0, HR 1,2 95 % CI (0,9 – 1,6) (29).

Imunoterapia

Interleukín-2

Imunoterapia vysokodávkovaným interleukínom-2 u malého počtu selektovaných pacientov (10 %) vedie k dlhodobým kompletným remisiám. Liečba je veľmi toxická, zvyčajne vyžaduje podávanie za prísneho monitoringu na jednotkách intenzívnej starostlivosti a jej aplikácia je limitovaná na niekoľko špecializovaných centier vo svete. Jeho postavenie v súčasnosti pri dostupnosti účinnejších a lepšie tolerovaných imunoterapeutík zo skupiny checkpoint inhibítorov je otázne (30 – 31).

Interferón-alfa

Použitie interferónu- α bolo nahradené molekulárnou cieleňou terapiou. Staršie štúdie používali rôzne preparáty, dávky a režimy, celkové odpovede dosahovali do 15 %, väčšina z nich bola len parciálna a zriedkavo presiahla trvanie jedného roka (32 – 33).

Checkpoint inhibítory

Inhibítory receptorov signalizácie programovej bunkovej smrti (PD-1, PD-L1) ako nivolumab, pembrolizumab, avelumab, atezolizumab a cytotoxického T lymfocytmi asociovaného antigénu 4 (CTL-4) ako je ipilimumab, predstavujú významný pokrok v liečbe širokého spektra nádorov vrátane svetlobunkového renálneho karcinómu.

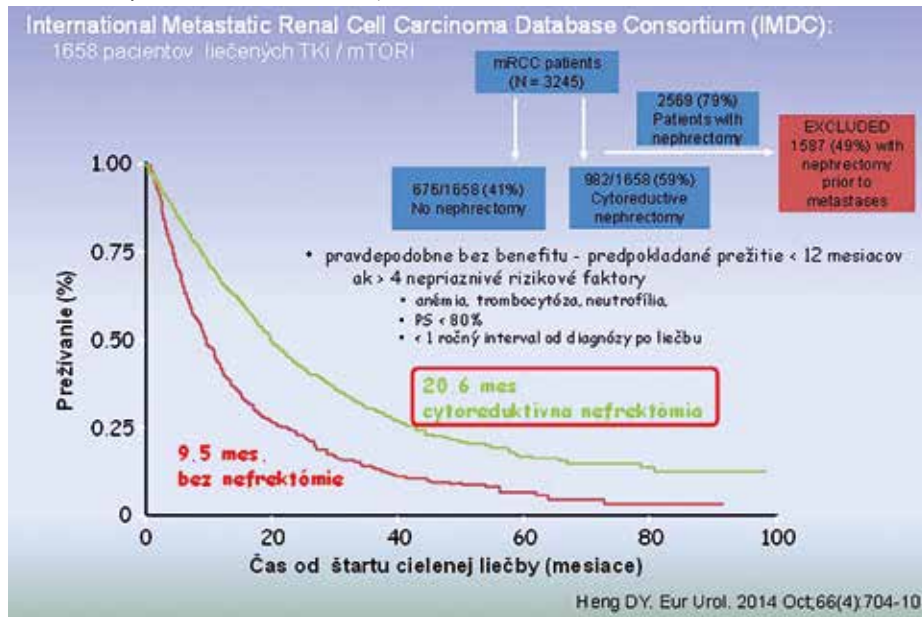
Nivolumab + ipilimumab

Kombinácia nivolumabu (anti-PD-1 protilátky) a ipilimumabu (anti-CTL-4 protilátky) v štúdiách fázy I naznačila sľubnú aktivitu. Štúdia Checkmate-214 fázy III porovnávala kombináciu nivolumabu (3 mg/kg) + ipilimumabu (1 mg/kg) každé tri týždne počas štyroch cyklov, nasledovanú nivolumabom (3 mg/kg) každé dva týždne proti sunitinibu (50 mg 4/2) u neliečených pacientov s pokročilým alebo metastatickým svetlobunkovým renálnym karcinómom. Výsledky s minimálnym sledovaním 17,5 mesiaca boli prvýkrát publikované na ESMO 2017 a následne aktualizované na mítingu Society of Immunotherapy of Cancer 2017.

- Celkové prežívanie (OS) pre celú skupinu 1 096 pacientov bolo významne predĺžené v prospech kombinácie nivolumab + ipilimumab proti sunitinibu (medián nedosiahnutý vs 32,9 mesiaca HR 0,68, 99,8 % CI 0,49 – 0,95), významne viac odpovedí (39 vs 32 %), nebol rozdiel v mPFS (12,4 vs 12,3 mesiaca, HR 0,98, 99,1 % CI 0,79 – 1,23).
- 847 pacientov so strednou a zlou prognózou dosiahlo významne viac objektívnych odpovedí (42 vs 27 %) v kombinácii nivolumab + ipilimumab a trend predĺženia mPFS (11,6 vs 8,4 mesiaca, HR 0,82, 95 % CI 0,64 – 1,05).
- U podskupiny 214 pacientov so strednou a zlou prognózou s PD-L1 expresiou ≥ 1 % efektívnosť bola výraznejšia, významne viac odpovedí (58 vs 25 %), počet kompletných remisií (KR) bol 16 % a dlhší mPFS (22,8 vs 5,9 mesiaca, HR 0,48, 95 % CI 0,28 – 0,82).
- U 562 pacientov s PD-L1 expresiou < 1 % nebol významný rozdiel v počte odpovedí (37 vs 28 %, aj keď počet dosiahnutých KR bol 7 %) a v mPFS (11 vs 10,4 mesiaca, HR 1,00, 95 % CI 0,74 – 1,36).
- U 249 pacientov s dobrou prognózou bola kombinácia nivolumab + ipilimumab proti sunitinibu menej účinná. Počet odpovedí bol nižší (29 vs 52 %) a mPFS kratší (15,3 vs 25,1 mesiaca, HR 2,17, 95 % CI 1,46 – 3,22).
- Pacienti liečení imunoterapiou mali lepšiu kvalitu života a menej vedľajších účinkov. Táto kombinácia je zahrnutá do odporúčaní EAU ako preferenčná liečebná voľba v prípade jej dostupnosti u pacientov so strednou a zlou prognózou. Zatiaľ nemá schválenie FDA a EMA (34 – 35).

Kombinácia antiVEGF a checkpoint inhibítora

V snahe zlepšiť výsledky imunoterapeutík je aj hľadanie ich optimálnej kombinácie s antiangiogénou terapiou. Čakáme na výsledky randomizovaných klinických štúdií, ktoré vyhodnotia ich efektívnosť a zafinujú ich úlohu v liečbe pokročilého renálneho karcinómu.

Obrázok 5. Cytoreduktívna nefrektómia pri metastatickom renálnom karcinóme

Atezolizumab + bevacizumab

Štúdia fázy II s 305 neliečenými pacientmi porovnávala tri ramená: atezolizumab v monoterapii alebo v kombinácii s bevacizumabom verzus sunitinib, s možným crossoverom z ramien s monoterapiou (atezolizumab alebo sunitinib) na kombináciu v prípade progresie. Údaje boli publikované na GU ASCO 2017 s mediánom sledovania 20,7 mesiaca. Počet objektívnych odpovedí pre kombináciu, atezolizumab a sunitinib bol 32, 25 a 29 %, pri pozitívite PD-L1 \geq 1 % 46, 28 a 27 %. Počet odpovedí v prípade crossoveru z ramena so sunitinibom dosiahol 28 % a v prípade atezolizumabu 24 %. Medián PFS po crossovere bol 8,8 mesiaca (36 – 37). V súčasnosti prebieha štúdia fázy III u nepredliečených pacientov s metastatickým renálnym karcinómom porovnávajúca atezolizumab s bevacizumabom proti sunitinibu (NCT02420821).

Iné kombinácie

Skúmané sú aj iné anti-PD imuno-terapeutiká v kombinácii s antiVEGF ako napr. pembrolizumab + axitinib (NCT02853331, KEYNOTE-426), avelumab + axitinib (NCT02684006) so zatiaľ sľubnými výsledkami.

Kombinácie sunitinibu alebo pazopanibu spolu s nivolumabom alebo pembrolizumabom boli predčasne ukončené pre zvýšený synergistický výskyt únavy a hepatotoxicity (38 – 39).

Rádioterapia

Renálny karcinóm je považovaný za rádiorezistentný nádor. Konvenčná alebo stereotaktická rádioterapia je indikovaná v prípade solitárneho alebo limitovaného počtu metastáz (MTS) analogicky ako pri iných solídnych nádoroch, ako napríklad bolestivé kostné MTS, mozgové MTS alebo bolestivé MTS v renálnom lôžku.

Chirurgia

Cytoreduktívna nefrektómia

Historicky klinické štúdie preukázali signifikantné zlepšenie celkového prežívania v prospech cytoreduktívnej nefrektómie v prípade metastatickej choroby pri následnej liečbe imunoterapiou interferónom- α (40 – 41).

O jej význame v ére cieľenej anti-VEGF liečby zatiaľ nemáme údaje z prospektívnych štúdií. Retrospektívna metaanalýza IMDC poukazuje na signifikantný OS benefit aj pri liečbe molekulárnymi cieľenými liekmi (obrázok 5) (42).

V súčasnosti je všeobecný konsenzus zrealizovať cytoreduktívnu nefrektómiu, ak je pacient v dobrom výkonnostnom stave, bez symptomatickej metastatickej choroby a možno dosiahnuť 75 % debulkizáciu objemu choroby.

Metastazektómia

Chirurgickú resekciu solitárnej MTS alebo oligometastatickej choroby treba zvažovať u starostlivo vybratej sku-

piny pacientov. Zvyčajne je indikovaná v prípade lokalizovanej recidívy po radikálnej resekcii, príležitostne aj iniciálne spolu s radikálnou nefrektómiou, alebo ako resekcia reziduálnej choroby po dosiahnutí významnej parciálnej remisie po absolvovanej systémovej liečbe.

Nesvetlobunkový renálny karcinóm

Zatiaľ neexistuje klinická štúdia fázy III u pacientov s nesvetlobunkovým renálnym karcinómom. Liečba zvyčajne reflektuje liečbu svetlobunkového karcinómu. Molekulárna cieľená liečba (sunitinib, sorafenib, temsirolimus, everolimus) u pacientov s nesvetlobunkovým renálnym karcinómom má určitú, aj keď limitovanú aktivitu s odpoveďami nižšími v porovnaní so svetlobunkovým karcinómom.

Dosiaľ najväčšia štúdia ASPEN fázy II so 108 pacientmi porovnávala sunitinib s everolimom. Medián PFS bol lepší v prípade sunitinibu (8,3 vs 5,6 mesiaca, $p = 0,16$), ako aj počet odpovedí (18 vs 9 %) (43).

Záver

V klinickej praxi je výber liečby ovplyvnený medzinárodnými odporúčaniami, ako aj dostupnosťou liekov a ich úhradou zdravotnou poisťovňou. Na Slovensku je najbežnejšou praxou použitie sunitinibu alebo pazopanibu v rámci 1. línie. V blízkej budúcnosti možno očakávať inkorporáciu checkpoint inhibítorov do prvolínieovej liečby, otázkou zostáva ich cena a tým dostupnosť a úhrada v rámci zdravotného poistenia.

Literatúra

- Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):141-148.
- Rini BI, Dorr TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1317-1324.
- Park I, Lee JL, Ahn JH, et al. Active surveillance for metastatic or recurrent renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(8):1421-1428.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2016;27(Suppl 5):v58-v68.
- Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur*

- Urol. 2017; Dec 7. pii: S0302-2838(17)31001-1. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.016.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-124.
 7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-3590.
 8. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1371-1377.
 9. Bjarnason GA, Khalil B, Hudson JM, et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol.* 2014;32(4):480-487.
 10. Atkinson BJ, Kalra S, Wang X, et al. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol.* 2014;191(3):611-618.
 11. Najjar YG, Mittal K, Elson P, et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2014;50:1084.
 12. Lee JL, Kim MK, Park I, et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type Renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2300-2305.
 13. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2107-2113.
 14. Hutson TE, Bukowski RM, Rini BI, et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;110:1125-1132.
 15. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061-1068.
 16. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-731.
 17. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1769-1770.
 18. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1412-1418.
 19. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1280-1289.
 20. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125-134.
 21. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3312-3318.
 22. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(20):1454-1463.
 23. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):591-597.
 24. 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):2103-2111.
 25. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2144-2150.
 26. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5422-5428.
 27. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2137-2143.
 28. 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):2271-2281.
 29. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2765-2772.
 30. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1995;13(3):688-696.
 31. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer.* 2008;113(2):293-301.
 32. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;25(1):CD001425.
 33. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9715):641-648.
 34. Escudier B, Tannir N, McDermott D, et al. Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups (abstract LBA5). Presented at the 2017 European Society of Medical Oncology meeting.
 35. Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur Urol.* 2017; Dec 7. pii: S0302-2838(17)31001-1. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.016.
 36. McDermott DF, Atkins MB, Motzer RJ, et al. A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (abstract 431). 2017 American Society of Clinical Oncology Genitourinary conference.
 37. Atkins MB, McDermott DF, Powles T, et al. IMmotion150: A phase II trial in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and following atezo or sunitinib (sun) (abstract 4505). 2017 American Society of Clinical Oncology annual meeting.
 38. Chowdhury S, McDermott DF, Voss MH, et al. A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib and pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma (abstract 4506). 2017 American Society of Clinical Oncology meeting.
 39. Amkin A, Plimack ER, Infante JR, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (abstract 5010). 2014 American Society of Clinical Oncology meeting.
 40. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1655-1659.
 41. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286):966-970.
 42. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2014;66(4):704-710.
 43. 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(3):378-388.

MUDr. Jana Obertová, PhD.

II. onkologická klinika LF UK, NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
jana.obertova@nou.sk