

# Optimálna prvolíniová liečba pokročilého/metastatického renálneho karcinómu – imunoterapia, cielená liečba, kombinácie

MUDr. Katarína Rejleková, PhD.

II. onkologická klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

Renálny karcinóm (RCC) tvorí približne 3 % zo všetkých malignít, pričom predstavuje 7. najčastejší zhubný nádor u mužov a 10. u žien. Renálny karcinóm je výrazne heterogénna choroba, pričom približne 80 % tvorí clear cell RCC, zvyšných 20 % tvoria tzv. non-clear cell karcinómy (nccRCC) s rôznymi histologickými, molekulárnymi a cytogenetickými profilmi, z nich najčastejšie sú papilárne a chromofóbne karcinómy. Sarkomatoidná dediferenciácia môže vzniknúť pri každom histologickom podtype a štádiu RCC a je spojená s rýchlou progresiou a vysokou mortalitou. Približne 25 % pacientov s RCC je iniciálne diagnostikovaných s metastatickou chorobou, kým u zostávajúcich 75 % pacientov diagnostikovaných iniciálne v lokalizovanom štádiu ochorenia sa vyvinú metastázy u 20 – 40 % z nich v ďalšom priebehu ich ochorenia. Lokalizovaný RCC je primárne riešený chirurgicky, abláciou, respektíve vo vybraných prípadoch i observáciou. Pri pokročilom, respektíve metastatickom ochorení je hlavnou liečebnou modalitou systémová terapia nasledovaná po cytoreduktívnej nefrektómii (CN) vo väčšine prípadov. V popredí liečby RCC, dnes, ako aj v minulosti, bola imunoterapia alebo cielená liečba, keďže odpovede na liečbu cytostatikami či rádioterapiu boli nízke. Do roku 2006 bola jedinou liečebnou modalitou cytokínová imunoterapia interleukín-2 (IL-2) a interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), následne biologická liečba jednotlivými tyrozínkinázovými inhibítormi bola využívaná v monoterapii s obmedzenou efektívnosťou. Postupne boli do liečby RCC inkorporované ďalšie lieky zahŕňajúce multikinázové inhibítory, checkpoint inhibítory, ktoré dramaticky zmenili liečbu, ako i prognózu RCC. Imunoterapeutiká cielené na dráhu proteínu programovanej smrti (PD-1), ligandu proteínu programovanej smrti 1 (PD-L1) a s cytotoxickými T-lymfocytmi asociovaného proteínu-4 (CTLA-4) sa stali neoddeliteľnou súčasťou terapie RCC. Tieto checkpoint inhibítory sa tak stali novým štandardom v liečbe pokročilého clear cell RCC či už v monoterapii alebo neskôr i v prvolíniových kombináciách s jednotlivými VEGF-inhibítormi.

**Kľúčové slová:** pokročilý/metastatický renálny karcinóm, imunoterapia, cielená liečba, prvá línia

## Optimal first line treatment in advanced/metastatic renal carcinoma-immunotherapy, targeted therapy, combinations

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for 3 % of all malignancies, represents the 7th most common cancer in men and the 10th most common cancer in women. RCC is very heterogenic disease, presented with approximately 80 % of clear cell carcinomas and 20 % of non-clear cell RCC, most in them represented with papillary and chromophobe carcinomas. Sarcomatoid dedifferentiation can arise in any histologic subtype or stage of disease and relates to a rapid progression and high mortality rate. Approximately 25% of patients with RCC are initially diagnosed in metastatic stage of disease, while the rest of patients in localized stage, but 20-40 % out of them will progress during their disease. Localized RCC is primary solved by surgery, ablation or in selected cases by observation, as well. In advanced or metastatic disease, the main therapeutic modality is systemic treatment followed by cytoreductive nephrectomy (CN) in most of the cases. In the center of treatment of RCC, today and in the past, as well, was immunotherapy and targeted therapy, in the fact that responses to the cytostatic or radiotherapy were low. Until 2006 the only treatment modality was cytokine immunotherapy, interleukin-2 (IL-2) and interferon-  $\alpha$  (IFN-  $\alpha$ ), followed by biologic therapy with tyrosine-kinase inhibitors in monotherapy with limited effectivity. Gradually, other agents were incorporated into the treatment of RCC, like potent multi-kinase inhibitors or newly discovered checkpoint inhibitors, that dramatically changed the treatment landscape as well as prognosis of RCC. Checkpoint inhibitors targeting pathways of programmed death protein (PD-1), ligand of programmed death protein 1 (PD-L1) and with cytotoxic T-lymphocyte associated protein - 4 (CTLA-4) became integral part of the treatment of RCC. These checkpoint inhibitors became new standard in treatment of advanced RCC in monotherapy first and afterwards in first line combinations with VEGF-inhibitors.

**Key words:** advanced/metastatic renal cell carcinoma, immunotherapy, targeted therapy, first line options

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(6):440-448

## Úvod

Renálny karcinóm (RCC) tvorí približne 3 % zo všetkých malignít, pričom predstavuje 7. najčastejší zhubný nádor u mužov a 10. u žien (1). Približne 2 – 3 % nádorov obličky sú hereditárne, pričom boli popísané viaceré geneticky-podmie-

nené autozomálne dominantné syndrómy s rozdielnym genetickým základom a fenotypom, z nich najčastejšia je von Hippel-Lindau choroba. Incidencia von Hippel-Lindau (VHL) mutácií sa uvádza u viac ako 50 % pacientov s RCC (2). Renálny karcinóm je výrazne hetero-

génna choroba, pričom približne 80 % tvorí clear cell RCC, zvyšných 20 % tvoria tzv. non-clear cell karcinómy (nccRCC) s rôznymi histologickými, molekulárnymi a cytogenetickými profilmi, z nich najčastejšie sú papilárne a chromofóbne karcinómy (3). Sarkomatoidná dedi-

ferenciácia môže vzniknúť pri každom histologickom podtype a štádiu RCC a je spojená s rýchlou progresiou a vysokou mortalitou (4). Približne 25 % pacientov s RCC je iniciálne diagnostikovaných s metastatickou chorobou, kým u zostávajúcich 75 % pacientov diagnostikovaných iniciálne v lokalizovanom štádiu ochorenia vzniknú metastázy u 20 – 40 % z nich, v ďalšom priebehu ich ochorenia (5, 6). Lokalizovaný RCC je primárne riešený chirurgicky, abláciou, respektíve vo vybraných prípadoch i observáciou, pričom 5-ročné prežívanie (OS) pacientov v tomto štádiu je priaznivé a pohybuje sa na úrovni 92,5 % (7). Pri pokročilom, respektíve metastatickom ochorení je hlavnou liečebnou modalitou systémová terapia aplikovaná po cytoreduktívnej nefrektómii (CN) vo väčšine prípadov. Úloha CN v prípade pokročilého RCC bola v posledných rokoch veľmi diskutovaná z dôvodu nových systémových liečebných možností preukazujúcich efektívnosť, napriek tomu 5-ročné celkové prežívanie je v týchto prípadoch historicky nízke. Randomizovaná štúdia fázy 3 CARMENA sa snažila zodpovedať otázku úlohy CN u pacientov s mRCC. Štúdia prebiehala v rokoch 2009 až 2017 a zaradila celkovo 450 pacientov s mRCC (8). Vo finálnej analýze v októbri 2018 pri mediáne sledovania 61,5 mesiaca preukázala, že CN nie je superiorna oproti monoterapii sunitinibom v intention to treat populácii, pri použití MSKCC tak i IMDC kritérií. Aj aktualizácia CARMENY na ASCO 2019 opakovane preukázala, že CN by nemala byť štandardom u pacientov s mRCC, ale môže byť prínosná u pacientov s jedným rizikovým IMDC faktorom či oligometastatickou chorobou. Ale ani tieto kritériá nedokážu presne zafinovať vhodných kandidátov na CN. Súčasne táto štúdia poukázala, že nefrektómia nasledovaná po iniciálnej systémovej liečbe pacientov odpovedajúcich na sunitinib je spojená s predĺžením celkového prežívania a javí sa ako vhodná terapeutická stratégia (9). V popredí liečby RCC bola dnes, ako aj v minulosti imunoterapia alebo cieľná liečba, keďže odpovede na liečbu cytostatikami či rádioterapiu boli nízke (10). V Yagodovej metaanalýze sa percento objektívnych odpovedí na cytostatickú liečbu pohybovalo na úrovni 5,6 % (5). Do

roku 2006 bola jedinou liečebnou modalitou cytokínová imunoterapia, vysoko dávkovaný interleukín-2 (HD IL-2) a interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Percento objektívnych odpovedí týmito liekmi sa pohybuje na úrovni 15 – 20 %, napriek tomu liečba HD IL-2 vedie k dlhotrvajúcim remisiám u 5 – 9 % pacientov a z tohto dôvodu FDA už v roku 1992 schválila HD IL-2 na liečbu metastatického RCC (mRCC) (3, 11). Lepšie pochopenie nádorovej biológie zahŕňajúce kľúčové objavy v dráhach PI3K/AKT/mTOR ako dôležitých driverov pri metastatickom RCC, patogénnych mechanizmov predovšetkým úlohy tumor supresorového génu VHL a hypoxiou-inducibilného faktora (HIF) či cicavčieho targetu rapamycínu (mTOR), ktorých nadmerná produkcia zvyšuje expresiu proangiogénnych faktorov, akým je vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF), viedlo k zavedeniu tyrozínkinázových inhibítorov (TKI) do liečby renálneho karcinómu. Biologická liečba jednotlivými tyrozínkinázovými inhibítormi bola postupne využívaná v monoterapii renálneho karcinómu s obmedzenou efektívnosťou. Prvým TKI v liečbe mRCC bol sorafenib a sunitinib, FDA schválený v roku 2005 a 2006 (4, 12). Následne boli schválené i mnohé ďalšie TKI (pazopanib, axitinib), mTOR inhibítory (temsirolimus, everolimus), ako i monoklonálna protilátka proti VEGF (bevacizumab). Tieto lieky napriek ich obmedzenej efektívnosti v minulosti výrazne zlepšili prognózu pacientov s mRCC (13). Postupne boli do liečby renálneho karcinómu inkorporované ďalšie agens zahŕňajúce multikinázové inhibítory kabozantinib (targetujúci VEGFR, c-met, AXL, c-KIT a RET) a lenvatinib (targetujúci VEGFR, PDGFR, FGFR, c-KIT a RET), ako i novoobjavené checkpoint inhibítory, ktoré dramaticky zmenili liečbu ako i prognózu pacientov s pokročilým/mRCC. Imunoterapeutiká cieľené na dráhu proteínu programovanej smrti (PD-1), ligandu proteínu programovanej smrti 1 (PD-L1) a s cytotoxickými T-lymfocytmi asociovaného proteínu-4 (CTLA-4) sa stali neoddeliteľnou súčasťou terapie RCC. Dnes mnohé z checkpoint inhibítorov sú už súčasným štandardom v kombinovaných režimoch s VEGF-inhibítormi v iniciálnej liečbe pokročilého/mRCC.

K dnešnému dňu FDA a EMA schválila tri kombinované režimy checkpoint inhibítorov s VEGF-inhibítormi do prvej línie mRCC. Viaceré nové terapeutické kombinácie sú vo fáze klinického skúšania a v dohľadnom čase očakávame ich výsledky. Výsledky týchto štúdií by mali potenciálne priniesť optimalizáciu jednotlivých terapeutických možností pre konkrétneho pacienta, s cieľom maximalizácie efektu liečby so súčasnou minimalizáciou jej toxicity, s potenciálom dlhotrvajúcich remisií, ktoré môžu znamenať i vyliečenie pacienta s pokročilým/mRCC. Tento článok prináša stručný prehľad aktuálnych možností prvolíniovej systémovej liečby pokročilého/metastatického, predovšetkým svetlobunkového renálneho karcinómu (ccRCC), keďže v 21. storočí je obrovskou výzvou nájsť najzmyslupnnejší prvolíniový režim v rýchlo sa meniacom terapeutickom prostredí. V budúcnosti vari i inkorporácia nových prognostických a predovšetkým prediktívnych biomarkerov povedie naše terapeutické rozhodovanie.

### Systémová liečba pokročilého RCC

Za posledných 15 rokov pozorujeme v liečbe renálneho karcinómu enormne rýchlu transformáciu, pričom sme svedkami novej epochy liečby, ktorú prinášajú mnohé kombinované stratégie imunoterapeutík a cieľnej liečby so zlepšením prežívania pacientov s pokročilým/mRCC. Pacientov s mRCC rozdeľujeme do troch rizikových skupín na podklade nezávislých prognostických faktorov celkového prežívania, pričom najpoužívanejšie sú dva prognostické modely: Memorial Sloan Kettering Cancer centra (MSKCC) (14) a International Metastatic RCC Database konzorcium (IMDC) (15). Dnes sa pri rýchлом vývoji jednotlivých terapeutických stratégií pri RCC v klinických štúdiách zohľadňuje predovšetkým IMDC prognostický model. Tabuľka 1 prehľadne sumarizuje tieto prognostické klasifikácie MSKCC a IMDC kritérií.

Prehľad jednotlivých preparátov podľa časového obdobia ich zavedenia do klinickej praxe prináša obrázok 1 (16).

**Tabuľka 1.** Stratifikácia pacientov s mRCC na podklade rizika

	IMDC kritériá	MSKCC kritériá
Výkonnostný stav	ECOG > 1; KPS < 80	NA
Čas od diagnózy k začatiu systémovej liečby	< 1rok	< 1 rok
Hladina hemoglobínu	< dolný limit normy	< dolný limit normy
Hladina korigovaného kalcia	> horný limit normy	> 10 mg/dl
Počet neutrofilov	> horný limit normy	NA
Počet trombocytov	> horný limit normy	NA
Laktátdehydrogenáza	NA	> 1,5-krát horný limit normy
Interpretácia		
Dobrá skupina	žiadne RF	žiadne RF
Intermediárna skupina	1 – 2 RF	1 – 2 RF
Zlá skupina	> 3 RF	> 3 RF

Vysvetlivky: IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; KPS – Karnofsky performance status, NA – neaplikovateľné

**Obrázok 1.** Prehľad jednotlivých preparátov zaradených do klinickej praxe podľa časového obdobia

## Vývoj liečebných možností pokročilého renálneho karcinómu

### Cytokínová imunoterapia

Pred rokom 2006 bola jedinou liečebnou modalitou cytokínová imunoterapia, interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) a vysoko-dávkový interleukín-2 (HD IL-2), ktoré po mnohé roky boli jediným terapeutickým štandardom v liečbe metastatického RCC (17, 18). Ich protinádorový efekt je sprostredkovaný aktiváciou cytotoxických T-lymfocytov, ako i cestou ďalších cytokínov. Efektivita týchto imunoterapií však bola obmedzená a v prípade HD-IL 2 bolo jeho využitie limitované i závažnými nežiaducimi následkami s nutnosťou monitorovania liečených pacientov na oddeleniach intenzívnej starostlivosti, s mortalitou na úrovni 1 – 5 % (19 – 21). Percento objektívnych odpovedí (ORR) IFN- $\alpha$  a HD IL-2 sa pohybuje na úrovni 5 – 20 %, s mediánom celkového prežívania pacientov na úrovni 10 až 15 mesiacov (19). Napriek tomu však liečba

HD IL-2 vedie k dlhotrvajúcim remisiám približne u 5 – 8 % pacientov s mRCC, vyžaduje však skúsenosti vysokošpecializovaných onkologických centier. Dnes je jeho reálne využitie v terapii RCC veľmi obmedzené, napriek tomu sa v rámci klinických štúdií skúma jeho možné miesto v kombinovaných režimoch i v ére nových checkpoint inhibítorov (22).

### Cielená liečba

Pokroky v chápaní molekulárnej biológie a genomiky v 21. storočí viedli k rýchlej inkorporácii cielenej liečby do terapie renálneho karcinómu (23, 24). Identifikácia mutácie či straty VHL tumor-supresorového génu v rámci somatickej mutácie či metylácie promotora, ktorú nájdeme u 60 – 90 % sporadických prípadov RCC, vedie k nadprodukcii hypoxiu-inducibilného faktora (HIF) a transkripcii génov vaskulárneho endoteliálneho faktora (VEGF), ktoré sú významnými induktormi angiogenézy (25 – 27). Po naviazaní VEGF k jeho receptoru (VEGFR) na endoteliálnych

bunkách dochádza k zvýšeniu cievej permeability, proliferácii endoteliálnych buniek, migrácii a nádorovej progresii (28). Pochopenie týchto molekulárnych mechanizmov viedlo k vývoju mnohých liečebných stratégií s cieľom ovplyvnenia VEGF signálnej transdukcie cestou anti-VEGF monoklonálnych protilátok či VEGFR-inhibítorov aj v terapii renálneho karcinómu. Bevacizumab je jedinou monoklonálnou protilátkou cieleňou proti VEGF, ktorá je FDA schválená v liečbe RCC. V súčasnosti máme k dispozícii súčasne aj 6 tyrozínkinázových inhibítorov (TKI) cieleňých proti VEGFR, ktoré sú schválené FDA na liečbu renálneho karcinómu (sunitinib, pazopanib, axitinib, kabozantinib, lenvatinib a sorafenib), pričom EMA schválenie má aj tivozanib. Ďalším dôležitým regulačným faktorom pri RCC je mammalian target rapamycinu (mTOR) a seronín/treonínová kináza, ktoré sú dôležitými komponentmi PI3/AKT signálnej dráhy, ktorá býva často dysregulovaná pri renálnom karcinóme. Cez zvýšenú aktivitu mTOR dochádza k rastu, proliferácii ako aj invazivite nádorových buniek. Komponenta 1 mTOR zvyšuje aj hladiny HIF- $\alpha$  a TNF- $\alpha$ , čo vedie k nadmernej produkcii VEGF, PDGF- $\alpha$ , ako aj TNF- $\alpha$  a zároveň i k spätно-väzobnému zvýšeniu mTOR signalizácie. Inhibíciu mTOR signálnej dráhy tak dokážeme zastaviť bunkový rast, proliferáciu, ako i nádorovú angiogenézu. Priaznivé terapeutické dáta mTOR inhibítorov everolimu a temsirolimu následne viedli k ich schváleniu FDA do liečby renálneho karcinómu (29-31). V prvej línii liečby pokročilého/mRCC v cielenej liečbe je FDA i EMA schválený sunitinib, pazopanib, kabozantinib a temsirolimus (tabuľka 2), pričom EMA schválenie v prvolíniovej liečbe mRCC má aj tivozanib, ktorý v štúdiu fázy 3, TIVO-I preukázal superioritu voči sorafenibu, v percente objektívnych odpovedí, predĺžením bezrelapsového prežívania pri súčasne priaznivejšom toxickom profile (32).

### Checkpoint inhibitory

Limitovaná efektivita cielenej liečby, ako aj následný rozvoj rezistencie či raritné kompletne odpovede na túto terapiu viedli k snahe vyvinúť nové efektívnejšie terapeutické možnosti i v liečbe

**Tabuľka 2.** Sumarizácia FDA schválených monoterapií cielenej liečby v 1. línii ccRCC

Liek	Mechanizmus účinku	Štúdia	PFS	OS	ORR	NÚ
Pazopanib (33, 34)	TKI	pazopanib vs placebo	9,2 m vs 4,2 m HR 0.46; 95 % CI: 0,34 – 0,62 p < 0,0001	22,9 m (95 % CI: 19,9 – 25,4) vs 20,5m (95 % CI: 15,6 – 27,6); HR 0,91; 95 % CI: 0,71 – 1,16; p = 0,224	30 % (95 % CI: 25,1 – 35,6) vs 3 % (95 % CI: 0,5 – 6,4), medián trvania odpovede 58,7 týž.	hypertenzia, hnačky, nauzea, zmena farby vlasov, anorexia, vracanie  grade 3 toxicita zahŕňa eleváciu ALT (30%) a AST (28%)
Sunitinib (35, 36)	TKI	sunitinib vs interferón	11 m (95 % CI: 11 – 13 m vs 5 m (95 % CI: 4 – 6); HR 0,42 (95 % CI: 0,451 – 0,643); p < 0,001	26,4 m (95 % CI: 23 – 32,9) vs 21,8 (95 % CI: 17,9 – 26,9); HR, 0,821; 95 % CI: 0,673 – 1,001; p = 0,051	31 % (95 % CI: 26 – 36) vs 6 % (95 % CI: 4 – 9; p < 0,001)	grade 3 toxicita zahŕňa hypertenziu (12 %), únavu (11 %), hnačku (9 %) a hand-foot syndróm (9 %)
Axitinib (37, 38)	TKI	axitinib vs sorafenib	10,1 m (95 % CI: 7,2 – 12,1) vs 6,5 m (95 % CI: 4,7 – 8,3); HR; 0,77 (95 % CI: 0,56 – 1,05)1	Medián OS (95 % CI: 21,7 m (18,0 – 31,7) axitinib vs 23,3 m (18,1 – 33,2) sorafenib (HR, 0,995; 95 % CI: 0,731 – 1,356; p = 0,4883)	32 % vs 15 %; RR 2,21; (95 % CI: 1,31 – 3,75; p = 0,0006)	hnačka (50 %), hypertenzia (49 %), hmotnostný úbytok (40 %), znížená chuť do jedla (29 %), dysfónia (23 %); častejšie nežiaduce následky všetky grade pri axitinibe vs sorafenib ≥ 10 %
Kabozantinib (39)	multikinázový inhibítor MET, VEGFRs, a AXL	kabozantinib vs sunitinib	8,2 m (95 % CI: 6,2 – 8,8 m) vs 5,6 m (95 % CI: 3,4 – 8,1 m); HR, 0,66; 95 % CI: 0,46 – 0,95; p = 0,012	30,3 m (95 % CI: 14,6 – 35,0 m) vs 21,8 m (95 % CI: 16,3 – 27,0 m); HR, 0,80; 95 % CI: 0,50 – 1,26	33 % (95 % CI: 23 % - 44 %) vs 12 % (95 % CI: 5,4 % - 21 %)	únava, hypertenzia, hnačka, AST/ALT elevácia
Temsirolimus (40)	mTOR inhibítor	IFN-α-sólo vs temsirolimus sólo vs IFN-α + temsirolimus zlá riziková skupina ≥ 3 zo 6 nepriaznivých prognostických faktorov	3,1 m (95 % CI: 2,2 – 3,8) vs 5,5 (95 % CI: 3,9 – 7) vs 4,7 (95 % CI: 3,9 – 5,8); (p < 0,001)	7,3 m (95 % CI: 6,1 – 8,8) vs 10,9 m (95 % CI: 8,6 – 12,7) vs 8,4 m (6,6 – 10,3); HR pre úmrtie, 0,73; 95 % CI: 0,58 – 0,92; p = 0,008	4,8 % (95 % CI: 1,9 – 7,8) vs 8,6 % (95 % CI: 4,8 – 12,4) vs 8,1 % (95 % CI: 4,4 – 11,8); HR, 0,96; 95 % CI: 0,76 – 1,20; p = 0,70)	raš, periférne edémy, hyperglykémia a hyperlipidémia častejšie v ramene s temsirolimom, asténia v ramene s IFN-α (26 % vs 11 %)

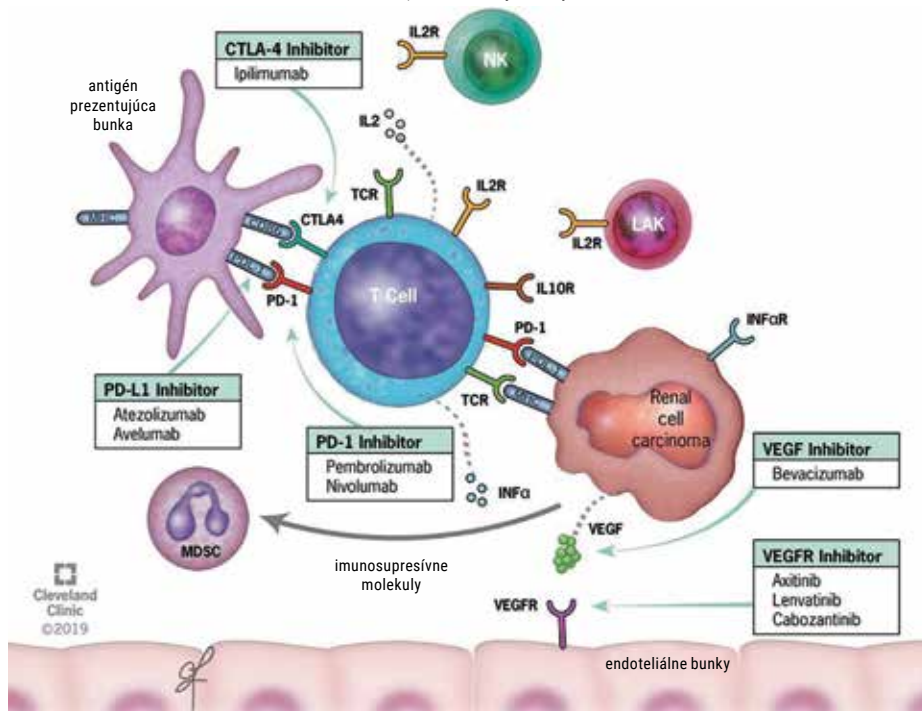
Vysvetlivky: HR – hazard ratio; RR – risk ratio; NR – nedosiahnutý; mAb – monoklonálna protilátka; DFS – prežívanie bez choroby; ORR – objektívna odpoveď; OS – celkové prežívanie; PFS – prežívanie bez progresie, NÚ – nežiaduce následky

renálneho karcinómu (39). Tieto zahŕňajú checkpoint inhibítory namierené proti receptoru programovanej smrti a jeho ligandu (PD-1/PD-L1) či s cytotoxickými T-lymfocytmi asociovaného antigénu-4 (CTLA-4). FDA i EMA postupne schválili dva PD-1 inhibítory (nivolumab, pembrolizumab), jeden PD-L1 inhibítor (avelumab) a jeden CTLA-4 inhibítor (ipilimumab) do terapeutických kombinácií v prvej línii liečby mRCC. V budúcnosti sa očakáva inkorporácia ďalších checkpoint inhibítov, respektíve ich kombinácia s VEGF-inhibítormi do liečby RCC.

### Kombinované stratégie

Ráciom pre kombináciu rôznych liečebných modalít v terapii renálneho karcinómu je synergický protinádorový efekt cielenej liečby s imunoterapeutikami. Súčasne kombinácia PD-1/PD-L1 s anti-CTLA-4 inhibítormi dokáže rozdielnymi mechanizmami zabrániť inaktivácii T-lymfocytov, a tak zvýšiť efektívnosť týchto checkpoint inhibítov v kombi-

**Obrázok 2.** Mechanizmus účinku imunoterapie/cielenej liečby



Vysvetlivky: IFN-α – interferón-alfa; IL-2 – interleukín-2; IL-10 – interleukín-10; PD-1 – proteín programovanej smrti 1; PDL-1 – ligand proteínu programovanej smrti 1; CTLA-4 – s cytotoxickými T-lymfocytmi-asociovaný proteín 4; MDSC – myeloidne-derivované supresorové bunky; VEGF – vaskulárny endoteliálny rastový faktor; TCR – T-bunkový receptor; MHC – hlavný histokompatibilný komplex; CD86 – kluster diferenciácie 86

Tabuľka 3. Schválené prvolíniové kombinované režimy

Kombinovaný režim (EXP)	Rok schválenia FDA	Štúdia	Kontrola	Výsledky efektivity					
				OS (Exp) (Mes)	OS (Kon) (Mes)	PFS (Exp) (Mes)	PFS (Kon) (Mes)	RR (Exp) (%)	RR (Kon) (%)
Bevacizumab + IFN- $\alpha$ (41)	2009	AVOREN	IFN- $\alpha$	23,3	21,3	10,2	5,4	30,6	12,4
Bevacizumab + IFN- $\alpha$ (42)	2009	CALGB	IFN- $\alpha$	18,3	17,4	8,5	5,2	25,5	13,1
Nivolumab + ipilimumab (43)	2018	CheckMate 214	sunitinib	nedosiahnutý	26			42	27
Pembrolizumab + axitinib (44)	2019	KEYNOTE-426	sunitinib			15,1	11,1	59,3	35,7
Avelumab + axitinib (45)	2019	JAVELIN Renal 101	sunitinib	prebieha	prebieha	13,8	8,4	51,4	25,7

novaných režimoch využívaných v liečbe RCC (obrázok 2).

K dnešnému dňu FDA i EMA schválili tri kombinované režimy checkpoint inhibítorov s VEGF inhibítormi do prvej línie liečby mRCC a súčasne prvou schválenou prvolíniovou kombinovanou liečbou bol bevacizumab s IFN- $\alpha$ . V súčasnosti preferenčne využívané prvolíniové režimy sú kombinácie: pembrolizumab s axitinibom, ipilimumab s nivolumabom či axitinib s avelumabom, ktoré majú súčasne i EMA schválenie (tabuľka 3).

### Kombinácia bevacizumabu s IFN- $\alpha$

V júli 2009 FDA schválila do liečby mRCC kombináciu bevacizumabu s IFN- $\alpha$  na podklade výsledkov dvoch veľkých, multicentrických, randomizovaných klinických štúdií, ktoré preukázali efektívnosť kombinácie bevacizumabu s IFN- $\alpha$  oproti IFN- $\alpha$  s placebom. V prvej štúdii so 649 pacientmi malo 325 pacientov v kombinovanom ramene bevacizumabu s IFN- $\alpha$  signifikantne predĺžené bezrelapsové prežívanie (10,2 vs 5,4 mes.), ako aj percento objektívnych odpovedí na úrovni 30,6 % oproti 12,4 % ORR u zostávajúcich pacientov v ramene IFN- $\alpha$  s placebom. Toxicita kombinovaného režimu bevacizumabu s IFN- $\alpha$  bola vyššia, predovšetkým grade 3 toxicita, napriek tomu boli tieto nežiaduce následky pacientmi hodnotené ako akceptovateľné. Najčastejšími nežiaducimi následkami kombinácie bevacizumabu s IFN- $\alpha$  boli asténia a únava (41). V druhej štúdii so 732 pacientmi kombinované rameno bevacizumabu s IFN- $\alpha$  preukázalo lepšie bezrelapsové prežívanie pacientov na úrovni 8,5 mesiaca oproti 5,2 mesiaca v ramene s monoterapiou IFN- $\alpha$ , avšak celkové prežívanie (OS) pacientov v oboch ramenách bolo obdobné, bez

signifikantného zlepšenia OS v kombinovanom ramene bevacizumabu s IFN- $\alpha$  (18,3 vs 17,4 mes.). Percento ORR bolo vyššie v ramene bevacizumabu s IFN- $\alpha$ , avšak súbežne i s vyšším percentom grade 3-4 toxicity v zmysle hypertenzie, únavy, anorexie či proteinúrie (42). Napriek FDA a EMA schváleniu sa táto kombinácia výrazne neetablovala v klinickej praxi, a to predovšetkým z dôvodu neistého efektu interferónu- $\alpha$  v tomto režime a viedla skôr k využitiu bevacizumabu v monoterapii (46).

### Kombinácia nivolumabu s ipilimumabom

V apríli 2018 FDA schválila na podklade výsledkov štúdie fázy 3 Checkmate 21 kombináciu ipilimumabu s nivolumabom do prvej línie liečby pacientov s pokročilým RCC s intermediárnou a zlou rizikovou skupinou. Táto štúdia nasledovala po sľubných výsledkoch štúdie fázy 1 Checkmate 016, ktorá hodnotila efektívnosť a bezpečnosť kombinácie nivolumabu s ipilimumabom s tromi rozdielnymi dávkovými schémami u neliečených pacientov s pokročilým RCC s výnimkou novej neoadjuvantnej, adjuvantnej či cytokinovej terapie. V Checkmate 016 boli vytvorené tri terapeutické ramená s rozdielnymi dávkami nivolumabu a ipilimumabu: 3 mg/kg nivolumabu s 1 mg/kg ipilimumabu (N3I1), 1 mg/kg nivolumabu s 3 mg/kg ipilimumabu (N1I3), 3 mg/kg nivolumabu s 3 mg/kg ipilimumabu (N3I3). Posledná skupina N3I3 však bola z dôvodu závažnej toxicity z hodnotenia vylúčená. Skupina N3I1 a N1I3 dosiahla podobné výsledky (2-ročný OS 67,3 % a 69,6 %), ale v skupine N3I1 bolo pozorované signifikantne nižšie percento nežiaducich následkov (38,3 % vs 61,7 %) (47). Štúdia CheckMate 214 hodnotila OS a PFS kombinácie nivolumabu 3 mg/kg s ipilimumabom 1 mg/kg proti monoterapii

sunitinibom u neliečených pacientov s pokročilým ccRCC. Z 1 096 zaradených pacientov v intermediárnej a zlej prognostickej skupine 550 pacientov dostávalo kombinovaný režim, pričom percento ORR bolo v ramene nivolumabu s ipilimumabom signifikantne vyššie oproti ramenu so sunitinibom (42 % vs 27 %,  $p < 0,001$ ), ako aj percento kompletných odpovedí (KR) v kombinovanom ramene, ktoré sa pohybovalo na úrovni 9 % vs 1 % v ramene so sunitinibom ( $p < 0,001$ ). Pri mediáne sledovania 30 mesiacov bolo percento KR v ramene s nivolumabom a ipilimumabom ešte vyššie, na úrovni 11 % (48). Medián celkového prežívania nebol v kombinovanom ramene dosiahnutý oproti 26 mesiacom v ramene so sunitinibom (HR pre úmrtie, 0,63;  $p < 0,001$ ). Percento nežiaducich účinkov porovnávaných liečob bolo obdobné (93 % vs 97 %), ale prerušenie z dôvodu nežiaducich následkov bolo častejšie v kombinovanom režime (22 % vs 12 %). Najčastejšími nežiaducimi následkami boli únava, hnačky, horúčky a artralgie (43). V intention-to treat populácii CheckMate 214 boli zaradení aj pacienti z dobrej rizikovej skupiny (125 pacientov v kombinovanom ramene a 124 pacientov v ramene so sunitinibom). Osemnásťmesačný OS favorizoval kombináciu nivolumabu s ipilimumabom oproti sunitinibu (78 % vs 68 %), avšak samotná exploratórna analýza dobrej rizikovej skupiny favorizovala rameno so sunitinibom (88 % vs 93 %). Rovnako u pacientov v dobrej rizikovej skupine bolo percento objektívnych odpovedí (29 % a 52 %;  $p < 0,001$ ), ako aj medián PFS (14,3 a 25,1 mesiaca; HR, 2,18; 99,1 % CI: 1,29 – 3,68;  $p < 0,001$ ) nižšie v kombinovanom ramene nivolumabu s ipilimumabom oproti sunitinibu. V post-hoc analýze CheckMate 214 preukázala kombinácia nivolumabu s ipilimuma-

**Tabuľka 4.** Prebiehajúce klinické štúdie fázy 3 prvolíniových kombinovaných režimov pri pokročilom RCC

Terapia	Štúdia	Klinické štúdie	Počet zaradených	Prim. cieľ	Status
Nivolumab + kabozantinib vs sunitinib	CheckMate 9ER	NCT03141177	651	PFS	uzavretá
Lenvatinib + everolimus al. levantinib -pembrolizumab vs sunitinib	CLEAR	NCT02811861	1050	PFS	uzavretá
Nivolumab + ipilimumab nasledovaný nivolumabom vs nivolumab + kabozantinib	NCI-2018-03694	NCT03793166	1046	OS	predpokladané ukončenie náboru: september 2021
Nkr-214 + nivolumab vs sunitinib alebo kabozantinib	CA045002	NCT03729245	600	ORR	predpokladané ukončenie náboru: december 2021
Pazopanib + abexinostat vs pazopanib	XYN-602	NCT03592472	413	PFS	predpokladané ukončenie náboru: január 2022
Nivolumab + ipilimumab vs nivolumab	CA209-8Y8	NCT03873402	418	PFS	predpokladané ukončenie náboru: december 2022

DFS – bezrelapsové prežívanie; ORR – objektívne odpovede; OS – celkové prežívanie; PD-L1 – ligand proteínu programovanej smrti -1; PFS – prežívanie bez progresie

bom impozantné výsledky u pacientov v intermediárnej a zlej rizikovej skupine so sarkomatoidným RCC, s percentom ORR na úrovni 56,7 % oproti sunitinibu s ORR na úrovni 19,2 %, s kompletnými remisiami v kombinovanom ramene u 18 % pacientov. Medián PFS, ako aj OS u pacientov so sarkomatoidným RCC bol signifikantne vyšší v kombinovanom ramene nivolumabu s ipilimumabom (PFS 8,4 vs 4,9 mes.), respektíve (OS 31,2 vs 13,6 mes.) oproti sunitinibu. Zistenie efektivity tejto kombinácie u pacientov so sarkomatoidnou dediferenciáciou renálneho karcinómu bolo veľmi dôležité, keďže táto skupina pacientov sa spája so zlou odpoveďou na cieleňú liečbu rýchlou progresiou a vysokou mortalitou (49).

### Kombinácia pembrolizumabu s axitinibom

V apríli 2019 FDA schválila ďalšiu kombináciu, pembrolizumab s axitinibom ako možný efektívny prvolíniový režim pre pacientov s pokročilým RCC, ale bez ohľadu na rizikovú skupinu. Táto kombinácia bola schválená na podklade pozitívnych výsledkov štúdie fázy 3 KEYNOTE-426, ktorá porovnávala kombinovaný režim pembrolizumab s axitinibom proti sunitinibu u neliečených pacientov s ccRCC. Duálnymi primárnymi cieľmi tejto štúdie bolo PFS a OS a sekundárnym cieľom percento ORR v jednotlivých ramenách. Pacienti v kombinovanom ramene prežívali signifikantne lepšie, pričom ich medián PFS bol na úrovni 15,1 mesiaca (95 % CI: 12,6 – 17,7) oproti 11,1 mesiacu v ramene so sunitinibom (95 % CI: 8,7 – 12,5) (HR = 0,69; 95 % CI: 0,57 – 0,84,  $p < 0,0001$ ). Rovnako aj percento ORR v ramene s pembrolizumabom a axitinibom bolo vyššie, na

úrovni 59,3 % (95 % CI: 54,5 – 63,9) oproti 35,7 % v ramene so sunitinibom (95 % CI: 31,1 – 40,4) ( $p < 0,001$ ), ako aj percento KR (5,8 % oproti 1,9 % v ramene so sunitinibom). Po roku sledovania prežívalo 90 % pacientov v kombinovanom ramene oproti 78 % pacientov v ramene so sunitinibom (HR úmrtia, 0,53; 95 % CI: 0,38 – 0,74;  $p < 0,0001$ ). Nežiaduce následky grade  $\geq 3$  sa vyskytli u 75,8 % pacientov v ramene s pembrolizumabom a axitinibom a u 70,6 % v skupine pacientov so sunitinibom, pričom najčastejšími nežiaducimi následkami boli hypertenzia a hnačka (44).

### Kombinácia avelumabu s axitinibom

V máji 2019 FDA schválila ďalšiu terapeutickú kombináciu bez ohľadu na rizikovú skupinu do prvej línie liečby pokročilého RCC na podklade pozitívnych dát štúdie fázy 3, JAVELIN Renal 101. Do štúdie JAVELIN Renal 101 bolo zaradených 886 neliečených pacientov zo všetkých rizikových skupín s pokročilým ccRCC randomizovaných buď na rameno s kombináciou avelumabu s axitinibom, alebo monoterapiu sunitinibom. Primárnym duálnym cieľom štúdie JAVELIN renal 101 bolo PFS a OS, ale u selektívnych pacientov s PD-L1 pozitívnymi ( $> 1\%$ ) nádormi RCC. Sekundárnymi cieľmi štúdie bolo PFS a OS u všetkých pacientov RCC bez ohľadu na PD-L1 expresiu. Medián PFS u pacientov s PD-L1-pozitívnymi nádormi bol v kombinovanom ramene avelumabu s axitinibom oproti sunitinibu vyšší (13,8 vs 7,2 mes.), ako aj percento potvrdených ORR (55,2 % vs 25,5 %) či percento KR (4,4 % vs 2,1 %), ktoré bolo v kombinovanom ramene oproti monoterapii sunitinibom dvojnásobné. Obdobné výsledky však boli

pozorované i v celej populácii pacientov bez ohľadu na PD-L1 expresiu. Skupina s kombinovaným režimom avelumabu s axitinibom, s mediánom PFS (13,8 vs 8,4 mes.), s percentom potvrdených ORR (51,4 % vs 25,7 %), ako aj percentom KR (3,4 % vs 1,8 %) vyšla víťazne proti skupine so sunitinibom. Percento grade  $\geq 3$  nežiaducich následkov bolo v oboch ramenách porovnateľné (71,2 % vs 71,5 %), ale s vyšším percentom nutných prerušení v ramene so sunitinibom (13,4 % vs 7,6 %). Najčastejšími nežiaducimi následkami boli hnačky, únava a hypertenzia. U 38,2 % pacientov v kombinovanom ramene boli pozorované imunitne-podmiernené nežiaduce následky, pričom u 9 % z nich boli tieto nežiaduce následky grade  $\geq 3$ . Najčastejšou imunitne-podmiernenou toxicitou kombinovaného režimu avelumabu s axitinibom bola hypotyreóza (45).

### Nové liečebné prvolíniové kombinácie

Dnes prebiehajú viaceré sľubné klinické štúdie s cieľom optimalizácie prvolíniových režimov hľadajúce odpovede na otázky vhodnej sekvencie imunoterapeutík, respektíve ich kombinácie s VEGF-inhibítormi (tabuľka 4).

Na tohtoročnom virtuálnom ESMO 2020 dr. Choueiri prezentoval sľubnú prvolíniovú kombináciu nivolumabu s kabozantinibom (50). Štúdia CheckMate 9ER (51) splnila svoj primárny cieľ, dvojnásobný PFS v kombinovanom ramene s nivolumabom a kabozantinibom oproti sunitinibu. Súčasne táto kombinácia potvrdila svoj benefit v redukcii rizika úmrtia, respektíve progresie takmer o 50 %, s dvojnásobným percentom OOR, ako aj percentom KR na úrovni 8 % v ramene nivolumabu s kabozanti-

nibom oproti sunitinibu. Nežiaduce následky kombinácie kabozantinibu s nivolumabom boli očakávateľné, pričom percento závažných nežiaducich následkov bolo v oboch porovnávaných ramenách podobné. Päťdesiat percent liečených pacientov v kombinovanom ramene vyžadovalo redukciu dávok kabozantinibu, ale len 3 % z nich muselo liečbu prerušiť v porovnaní s 9 % pacientov vyžadujúcich prerušenie monoterapie sunitinibom. Dôležitosť tejto štúdie však dáva fakt, že kvalita života pacientov v ramene s kombináciou nivolumabu s kabozantinibom vyšla dvoma hodnotiacimi dotazníkmi v prospech kombinácie, a tak by sa táto kombinácia mohla stať ďalšou potenciálnou prvolíniovou možnosťou liečby mRCC. V budúcnosti je veľmi nepravdepodobné, že bude zrealizované porovnanie jednotlivých už etablovaných prvolíniových kombinácií head-to-head, a preto pri výbere najvhodnejšej prvolíniovej liečby bude práve kvalita života rozhodovať u konkrétneho pacienta ((50).

### Terapeutická dilema v prvej línii liečby mRCC

Dodnes nám chýba jednoznačne stanovený optimálny prvolíniový režim v liečbe mRCC. Terapeutický výber je založený na evidence-based dátach efektivity jednotlivých režimov s ohľadom na individuálne charakteristiky pacienta, jeho komorbiditu a v neposlednom rade toxického profilu zvažovanej terapeuticko-kombinácie či monoterapie. NCCN odporúčania rozdeľujú prvolíniové režimy na preferované, iné odporúčané a užitočné pri určitých okolnostiach (52). Výber prvolíniových režimov je kategorizovaný na podklade IMDC prognostického modelu, ktorý je najčastejšie zohľadňovaný v klinických štúdiách (15, 53). Dodnes nám však chýbajú prediktívne faktory terapeuticko-odpovede, ktoré by nám uľahčili prvolíniový výber liečby RCC. PD-L1 expresia pri renálnom karcinóme nie je hodnoverným prediktorom odpovede a dodnes jej prediktívna hodnota ostáva kontroverzná (54). Doposiaľ najextenzívnejšia biomarkerová analýza bola realizovaná v štúdiu Immotion 151 skúmajúca efektivitu kombinácie atezolizumabu s bevacizumabom oproti sunitinibu u pacientov s pokročilým RCC

bez ohľadu na rizikovú skupinu. Štúdia nevedla FDA k schváleniu pre nesplnenie svojho primárneho cieľa, ktorým bolo celkové prežívanie v intention-to-treat populácii napriek signifikantne lepšiemu PFS u PD-L1+ pacientov liečených kombináciou atezolizumabu s bevacizumabom proti sunitinibu. Napriek tomu biomarkerová analýza preukázala sľubné koreláty s mutačnou a neoantigénovou náložou, ktoré sú dnes ešte stále vo fáze výskumu a generovaní hypotézy napriek tomu, že priamo neasociovali so zlepšením celkového prežívania liečených pacientov kombinovaným ramenom (55).

### Výber optimálneho prvolíniového režimu pokročilého/mRCC

NCCN odporúčania preferujú v prvej línii liečby u pacientov v dobrej rizikovej skupine pokročilého RCC kombináciu checkpoint inhibítora pembrolizumabu s TKI axitinibom, pretože štúdia KEYNOTE-426 preukázala signifikantné zlepšenie celkového prežívania, percenta objektívnych odpovedí, ako i PFS naprieč všetkými rizikovými skupinami bez ohľadu na PD-L1 expresiu v porovnaní so sunitinibom (44). Výber prvolíniovej liečby u pacientov v intermediárnej a zlej rizikovej skupine je však zložitejší a menej jasný, keďže pre tieto skupiny máme k dispozícii viaceré efektívne terapeutické možnosti. Štúdia CheckMate 214 preukázala vyššie percento kompletných remisii kombináciou nivolumabu s ipilimumabom, na úrovni 9 % oproti 1 % KR v ramene so sunitinibom a práve z tohto dôvodu je často preferovanou voľbou v týchto rizikových skupinách (43). Aktualizované dáta CheckMate 214 pri 30-mesačnom sledovaní (FU) poukázali dokonca na percento KR na úrovni 11 % v kombinovanom ramene nivolumabu s ipilimumabom. Dôležitým faktom však je, že KR ešte neznamená vyliečenie a pre mnohých pacientov nie je cieľom liečby najmarkantnejšia terapeutická odpoveď, čo sa týka najmä mierne symptomatických pacientov. Na druhej strane celkové percento objektívnych odpovedí kombináciou pembrolizumabu s axitinibom v nepriamej komparácii s kombináciou nivolumabu s ipilimumabom je vyššie (59 % vs 42 %), aj keď percento KR kombináciou

pembrolizumabu s axitinibom je nižšie 5,8 % vs 9 % (11 % pri 30-mesačnom FU). Preto, čo sa týka konečnej voľby prvolíniového režimu pre konkrétneho pacienta, rozhoduje predovšetkým toxický profil liečebných možností. Kombinácia nivolumabu s ipilimumabom bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná, pričom u 46 % pacientov boli pozorované nežiaduce následky grade  $\geq 3$ , zatiaľ čo kombinovaný režim pembrolizumabu s axitinibom ich priniesol 76 % pacientov. Vieme, že u pacientov s pokročilým RCC v dobrej rizikovej skupine kombinácia ipilimumabu s nivolumabom nepriniesla zlepšenie PFS či percenta ORR oproti sunitinibu, avšak ešte stále čakáme na dáta celkového prežívania a možno práve tie prinesú pozitívne prekvapenie i u tejto rizikovej skupiny a zmenia pohľad na prvolíniovú liečbu pacientov s pokročilým RCC i v dobrej rizikovej skupine (44). U pacientov s kontraindikáciou k imunoterapii (orgánové transplantácie, autoimunitné ochorenia) ostávajú i VEGFR inhibítory sunitinib a pazopanib opodstatnenou prvolíniovou voľbou pre pacientov s pokročilým RCC. Štúdia COMPARZ potvrdila noninferioritu pazopanibu proti sunitinibu, pričom lepší toxický profil, ako i kvalita života pacientov liečených pazopanibom ho mierne favorizovala proti sunitinibu (56). Ďalšou alternatívnou liečebnou možnosťou u pacientov v intermediárnej a zlej prognostickej skupine s pokročilým RCC je multikinázový VEGFR inhibítor kabozantinib. V štúdiu CABOSUN preukázal signifikantné zlepšenie percenta objektívnych odpovedí (všetky parciálne remisie), ako i PFS oproti sunitinibu u neliečených pacientov s pokročilým RCC (39). Vzhľadom na výraznú protinádorovú odpoveď u pacientov s kostnými metastázami je preferovanou voľbou v tejto selektovanej skupine pacientov s mRCC. Toxický profil kabozantinibu je priaznivý s porovnateľným percentom grade  $\geq 3$  nežiaducich následkov oproti sunitinibu. Na podklade ESMO odporúčaní je prvolíniovou terapeutickou možnosťou i tivozanib u pacientov s mRCC. Od mája 2019 je FDA schválená ďalšia veľmi zaujímavá prvolíniová kombinovaná terapeutická možnosť, a to avelumab s axitinibom u pacientov pokročilým RCC vo všetkých rizikových skupinách bez ohľadu na

PD-L1 expresiu. Napriek tomu sa veľmi očakávajú výsledky celkového prežívania pacientov liečených kombináciou avelumabu s axitinibom, predovšetkým v skupine PD-L1 pozitívnych RCC, ktoré by opäť mohli posunúť liečebnú voľbu v tejto skupine pacientov.

Ďalšie možnosti prvej línie terapie pokročilého RCC závisia od terapeutických možností v jednotlivých krajinách, podľa ESMO odporúčaní zostáva štandardom prvej línie pacientov v dobrej rizikovej skupine sunitinib či pazopanib, pokiaľ kombinácia nivolumabu s ipilimumabom je štandardom pre intermediárnu a zlú rizikóvu skupinu mRCC (57). U nás na Slovensku zatiaľ prvolíniové kombinované stratégie nie sú k dispozícii a jedinou prvolíniovou možnosťou pre všetky rizikové skupiny mRCC je liečba VEGFR inhibítormi sunitinibom a pazopanibom. Napriek tomu veríme, že i naši pacienti s mRCC budú čoskoro liečení s ohľadom na najnovšie dáta s optimalizáciou liečby pre konkrétneho pacienta.

Výber najvhodnejšieho terapeutického režimu totiž závisí od viacerých faktorov, jednak faktorov pacienta (klinických, laboratórných), skúsenosti klinika s poskytovanou liečbou a v neposlednom rade od ceny, ako aj dostupnosti lieku pre pacienta. Veľa otázok ešte musí byť zodpovedaných, aby sme dokázali optimalizovať nielen prvolíniový režim, ale i následné sekvencie liečby, keďže v rýchlo sa meniacom terapeutickom prostredí nemáme k dispozícii doposiaľ výsledky efektivity následných línií terapie po prvolíniových kombinovaných režimoch. Na obzore sú už výsledky štúdií viacerých sľubných kombinácií a veríme, že práve nadchádzajúce dáta z nich nás posunú vpred. V neposlednom rade však inkorporovanie nových prediktívnych a prognostických biomarkerov, respektíve ich vhodná kombinácia nám pomôže zdefinovať optimálnu liečebnú stratégiu pre konkrétneho pacienta.

## Záver

V súčasnosti prinášajú mnohé kombinované režimy v liečbe renálneho karcinómu široké spektrum možností prvolíniových terapií, ktoré by mali byť štandardom liečby mRCC v 21. storočí. Tento príviv mnohých nových atraktív-

nych terapeutických kombinácií však vedie k otázke, ako správne vybrať tú najlepšiu liečebnú možnosť pre konkrétneho pacienta. Dodnes nám totiž chýbajú head-to-head porovnania jednotlivých terapeutických kombinácií či jasná evidencia superiority niektorej z nich. Z tohto dôvodu dnes prebiehajú spomínané klinické štúdie, ktoré sa budú snažiť odpovedať na dôležité otázky: aký je benefit kombinácie imunoterapeutík s VEGF-inhibítormi, ich optimálna sekvencia, optimalizácia liečby na základe odpovede, keďže s dĺžkou terapie súvisia i kumulatívne nežiaduce následky liečby, to znamená kumulatívna incidencia a typ začiatku neskorých nežiaducich následkov. Nezodpovedanou otázkou je, či prvolíniová trojkombinácia upfront nebude mať len vyššie percento nežiaducich následkov proti dubletom. Dôležitým faktorom ostáva, že dosiahnutie kompletnej remisie kombinovaným režimom ešte neznamená vyliečenie pacienta a len dlhšie sledovanie ukáže nutnosť následných liečob u týchto pacientov. Dlhotrvajúcemu remisie, ktoré poznáme z liečby HD IL-2 poukazujúce na možné vyliečenie časti pacientov, v ére kombinovaných stratégií imunoterapie a cielenej liečby, dávajú nádej, že iníciaľne agresívnym prístupom dokážeme dnes v prípade pokročilého renálneho karcinómu pravdepodobne časť pacientov vyliečiť. Avšak na tieto otázky budeme vedieť odpovedať pravdepodobne až za pár rokov, po dobehnutí dát z už spomínaných prebiehajúcich klinických štúdií. V neposlednom rade potrebujeme hodnovernejšie prognostické a predovšetkým prediktívne faktory, keďže expresia PD-L1 nie je dostatočne hodnoverným prediktorom odpovede na checkpoint inhibítory. Mnohé skúmané biomarkery si snažia nájsť svoje uplatnenie v rámci diagnostiky, predikcie odpovede či recidívy RCC, avšak v rýchlo sa meniacom terapeutickom prostredí to vôbec nie je jednoduché. Dodnes sa ešte stále pri výbere liečebných možností opierame predovšetkým o IMDC rizikóvu klasifikáciu, ktorá je jediným validovaným prognostickým modelom, ktorý rozdeľuje pacientov s pokročilým RCC do troch rizikových skupín. Napriek tomu vieme, že stratifikácia na základe IMDC klasifikácie je nedostačujúca

v ére nových liečebných možností, keďže nezohľadňuje faktory, ako je genetická heterogenita renálnych nádorov a z toho vyplývajúce diferentné biologické správanie, agresivitu nádoru či rôzny metastatický potenciál. Práve identifikácia nových biomarkerov na podklade špecifických inter- a intranádorových zmien nám v budúcnosti umožní „ušiť“ liečbu na mieru pre konkrétneho pacienta. Napriek tomu sme už dnes svedkami revolúcie s mnohými efektívnymi liečebnými kombináciami, ktoré výrazne zlepšili prognózu pacientov s pokročilým renálnym karcinómom. V tomto veľmi rýchlo sa meniacom terapeutickom prostredí je však obrovskou výzvou nájsť optimálnu liečebnú stratégiu s cieľom maximalizácie efektivity a súčasne minimalizácie jej toxicity.

## Literatúra

1. Renshaw AA. Subclassification of renal cell neoplasms: an update for the practising pathologist. *Histopathology*. 2002;41(4):283-300.
2. Dutcher JP, et al. High dose interleukin-2 (Aldesleukin) - expert consensus on best management practices-2014. *J Immunother Cancer*. 2014;2(1):26.
3. Flanigan RC, 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):1655-9.
4. Bjorge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;160(12):1168-76.
5. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet*. 2009;373(9669):1119-32.
6. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: kidney and renal pelvis cancer. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>. Accessed October 27, 2019.
7. Kidney Cancer: Introduction. Cancer.net. Available at <https://www.cancer.net/cancer-types/kidney-cancer/introduction>. August 2019; Accessed: June 8, 2020.
8. Mejean A, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(5):417-427.
9. Mejean A. ASCO 2019: Update on the CARMENA Trial with Focus on Intermediate IMDC-risk Population: Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cancer. 2019.
10. Motzer RJ, et al. Renal cell carcinoma. *Curr Probl Cancer*. 1997;21(4):185-232.
11. Li P, et al. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras. *Cancer Med*. 2016;5(2):169-81.
12. McLaughlin JK, et al. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer*. 1995;63(2):216-21.
13. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18 Pt 2):6302S-3S.
14. Motzer RJ, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):289-96.
15. Heng DY, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular



- endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794-9.
16. Singh A, et al. Optimal Management of First-Line Advanced Renal Cell Carcinoma: Focus on Pembrolizumab. *Onco Targets Ther.* 2020;13:4021-4034.
17. Allard CB, et al. Contemporary trends in high-dose interleukin-2 use for metastatic renal cell carcinoma in the United States. *Urol Oncol.* 2015;33(11):496 e11-6.
18. Rini BI, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2016;4:81.
19. Vachhani P, George S. VEGF inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016;14(12):1016-1028.
20. Margolin KA. Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. *Semin Oncol.* 2000;27(2):194-203.
21. Eklund JW, Kuzel TM. Interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma and malignant melanoma. *Cancer Treat Res.* 2005;126:263-87.
22. Nektar Therapeutics. A Study of NKTR-214 in Combination With Nivolumab With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC). In: *ClinicalTrials.gov* (Internet). Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. (accessed 2019 Oct 30) Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03729245> NLM Identifier: NCT03729245.
23. Linehan WM, et al. The Metabolic Basis of Kidney Cancer. *Cancer Discov.* 2019;9(8):1006-1021.
24. Carlo MI, et al. Familial Kidney Cancer: Implications of New Syndromes and Molecular Insights. *Eur Urol.* 2019;76(6):754-764.
25. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1028-43.
26. Turner KJ, et al. Expression of hypoxia-inducible factors in human renal cancer: relationship to angiogenesis and to the von Hippel-Lindau gene mutation. *Cancer Res.* 2002;62(10):2957-61.
27. Kaelin WG, Jr. The VHL Tumor Suppressor Gene: Insights into Oxygen Sensing and Cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2017;128:298-307.
28. Baldewijns MM, et al. VHL and HIF signalling in renal cell carcinogenesis. *J Pathol.* 2010;221(2):125-38.
29. Pal SK, Quinn DI. Differentiating mTOR inhibitors in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(7):709-19.
30. Lieberthal W, Levine JS. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(12):2493-502.
31. Leonetti A, et al. Clinical use of lenvatinib in combination with everolimus for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:799-806.
32. Mehta A, Sonpavde G, Escudier B. Tivozanib for the treatment of renal cell carcinoma: results and implications of the TIVO-1 trial. *Future Oncol.* 2014;10(11):1819-26.
33. Sternberg CN, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061-8.
34. Sternberg CN, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1287-96.
35. Motzer RJ, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-24.
36. Motzer RJ, 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):3584-90.
37. Hutson TE, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287-94.
38. Hutson TE, et al. Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(1):72-76.
39. Choueiri TK, 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.
40. Hudes G, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-81.
41. Escudier B, 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):2103-11.
42. Rini BI, 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):2137-43.
43. Motzer RJ, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290.
44. Rini BI, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116-1127.
45. Motzer RJ, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103-1115.
46. Lee CH, et al. Bevacizumab Monotherapy as Salvage Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma Pretreated With Targeted Drugs. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(1):56-62.
47. Hammers HJ, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3851-3858.
48. Tannir NM, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(7\_suppl):547-547.
49. McDermott DF, et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(15\_suppl):4513-4513.
50. Choueiri TK. 6960\_PR - Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1142-S1215. 10.1016.
51. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03141177>.
52. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, kidney cancer. Version 1.2020 ed. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
53. Heng DY, 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):141-8.
54. Barata P, et al. Outcomes With First-Line PD-1/PD-L1 Inhibitor Monotherapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): A Multi-Institutional Cohort. *Front Oncol.* 2020;10:581189.
55. Motzer RJ, et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(6\_suppl):578-578.
56. Motzer RJ, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-31.
57. Escudier B, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up/dagger. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-720.

---

**MUDr. Katarína Rejleková, PhD.**

II. onkologická klinika, Národný onkologický ústav  
Klenová 1, 831 01 Bratislava  
katarina.rejlekova@nou.sk