

# Systémová liečba metastatického karcinómu obličky po zlyhaní prvej línie liečby

**MUDr. Dagmar Sudeková**

Oddelenie klinickej a radiačnej onkológie, FN Žilina

**Identifikácia kľúčových génových aberácií a molekulových signálnych dráh pri metastatickom karcinóme obličky (mRCC) v poslednom desaťročí viedla k vývoju nových špecifických cieľených molekúl a významne ovplyvnila manažment jeho liečby. Napriek prirodzenej rezistencii mRCC proti aktuálnym liečebným možnostiam, optimálna sekvencia dostupnej terapie dokáže významne predĺžiť prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) a celkové prežívanie (OS) pacientov s mRCC, hoci súčasná dostupná liečba mRCC stále nie je kuratívna. Príchod novej generácie tyrozínkinázových inhibítorov (TKI), imunoterapie prostredníctvom inhibítorov imunitných kontrolných bodov a ich prípadnej kombinácie v skorých líniiach liečby by mohol PFS a OS pacientov s mRCC predĺžiť ešte výraznejšie.**

**Kľúčové slová:** karcinóm obličky, inhibítory tyrozínkinázy, mTOR inhibítor, cieľená terapia

## Systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of the first line of treatment

**The identification of main gene aberrations and molecular signaling pathways in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) over the last decade has led to the development of new specific targeted molecules and has significantly influenced the management of the mRCC treatment. Despite the natural resistance of mRCC to current treatment options, an optimal sequence of available therapy can significantly prolong PFS and overall survival of mRCC patients, although the currently available mRCC treatment is still not curative. The arrival of a new generation of tyrosine kinase inhibitors (TKI), immunotherapy with immune check-points inhibitors and their possible combination in early treatment lines could significantly prolong the PFS and OS of mRCC patients.**

**Key words:** renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitor, mTOR inhibitor, target therapy

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(1):20-25

## Úvod

Karcinóm obličky (RCC) predstavuje 2 % – 3 % všetkých nádorových ochorení a 7. najčastejší typ nádoru u mužov a 10. u žien (1). V posledných rokoch bol zaznamenaný nárast jeho incidencie. RCC patrí medzi nádory prirodzene rezistentné proti chemoterapii, rádioterapii a hormonálnej terapii, pričom postihuje najmä mužov, a to v podiele 3 : 1 (2).

Identifikácia mutácií v dráhe génu von Hippel-Lindau a detailná charakterizácia tejto génovej dráhy umožnili porozumieť biológii RCC. V dôsledku mutácií v tomto tumor-supresorovom géne vedúcim k jeho nefunkčnosti dochádza k produkcii a akumulácii faktorov indukateľných hypoxiou, ktoré aktivujú zvýšenú expresiu génov súvisiacich s hypoxiou. Ide najmä o gény pre vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF), rastový faktor odvodený z trombocytov (PDGF) a cieľ rapamycínu u cicavcov (mTOR), ktoré sú priamo zodpovedné za proliferáciu a prežívanie rakovinových buniek, ale aj angiogenezu a rast nádoru (3 – 5).

**Tabuľka.** Prognostické modely validované u pacientov s mRCC v prvej a druhej línii liečby

### Prognostický model pre metastatický karcinóm obličky

Rizikové faktory	MSKCC model Motzerovo skóre	IMDC model Hengove kritériá
Čas od diagnózy k systémovej liečbe menej ako jeden rok	●	●
Hemoglobín menej ako dolný limit normálu	●	●
Korigovaná hladina Ca nad hornú hranicu normálu	●	●
LDH > 1,5x horný limit normálu	●	
Karnovského výkonnostný stav < 80 %	●	●
Neutrofilny nad hornou hranicou normálu		●
Trombocyty nad hornou hranicou normálu		●
Počet rizikových faktorov/Riziková skupina	Medián OS	
0 faktorov – nízke riziko – priaznivá prognóza	29,6 mesiaca	43,2 mesiaca
1 – 2 faktory – stredné riziko	13,8 mesiaca	22,5 mesiaca
3 – 4 faktory – vysoké riziko – nepriaznivá prognóza	4,9 mesiaca	7,8 mesiaca

Viac ako 50 % karcinómov obličky je zistených náhodne. Chirurgická liečba formou radikálnej nefrektómie alebo operácie zachovávajúcej obličku je jedinou kuratívnu metódou v liečbe lokalizovaného alebo lokálne pokročilého karcinómu obličky (6).

Na základe prognostických faktorov možno predpokladať biologické správanie ochorenia. V súčasnosti sa používajú dva prognostické modely pre mRCC – MSKCC model (Motzerovo skóre) vypracovaný v Memorial Sloan Kettering Cancer Center

(7) a IMDC model (Hengove kritériá) pripravovaný International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (8, 9). Oba tieto modely boli validované u pacientov s mRCC v prvej a druhej línii liečby (tabuľka).

## Liečba pokročilého karcinómu obličky

Liečba karcinómu obličky za posledných desať rokov zaznamenala výrazný pokrok (schéma 1), vďaka čomu sa pozvoľne predlžuje aj 5-ročné

prežívania pacientov. Napriek tomu, že mRCC je stále inkurabilné ochorenie, karcinóm obličky dnes považujeme za ochorenie, ktoré je „citlivé“ na biologickú liečbu a imunoterapiu. Do roku 2005 sme pre liečbu pacientov s mRCC mali k dispozícii iba interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ) a interleukín 2 (IL-2). V súčasnosti máme k dispozícii viacero liekov, ktoré boli schválené EMA (Európska agentúra pre lieky) a FDA (Americký úrad pre kontrolu potravín a liekov) (10, 11).

Väčšina súčasných molekúl na liečbu mRCC je zameraná na angiogénezu, ktorá je sprostredkovaná VEGF signálnou dráhou. Pri liečbe mRCC sa na túto signálnu dráhu môžeme zamerať na úrovni extracelulárnej alebo intracelulárnej domény receptora pre VEGF (VEGFR), ktorá sa nazýva tyrozínkinázová doména. Na extracelulárnu doménu VEGFR a cirkulujúci VEGF sa viaže monoklonová protilátka proti VEGF bevacizumab. Funkcia intracelulárnej tyrozínkinázovej domény VEGFR je inhibovaná prostredníctvom TKI.

Cielená molekulárna liečba mRCC je v súčasnosti realitou klinickej praxe. Najviac využívané viaczásahové (multicieleové) TKI sú sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, pričom v súčasnosti sa na základe výsledkov klinických štúdií dostáva do odporúčaní aj kabozantinib. Súčasťou odporúčanej cieľenej liečby mRCC sú aj mTOR inhibítory (temsirolimus a everolimus) a inhibítory imunitných kontrolných bodov (nivolumab) (10, 11).

V súčasnosti sú liekom voľby u pacientov s nízkym alebo so stredným rizikom v prvej línii TKI, používanie cytokínov v prvej línii výrazne ustúpilo (schéma 2). Vzhľadom na to sú v druhej línii najčastejšie používané mTOR inhibítory, po aplikácii cytokínov možno použiť TKI. U pacientov s vysokým rizikom sú v prvej línii odporúčané mTOR inhibítory (temsirolimus), v druhej línii sú už možnosti liečby výrazne obmedzené aj pre agresivitu ochorenia (10, 11).

### Systémová liečba mRCC po zlyhaní prvej línii

Napriek výraznému množstvu výsledkov z intervenčných klinických štúdií, ale aj z retrospektívnych

Schéma 1. Vývoj liečby metastatického karcinómu obličky (12-22)

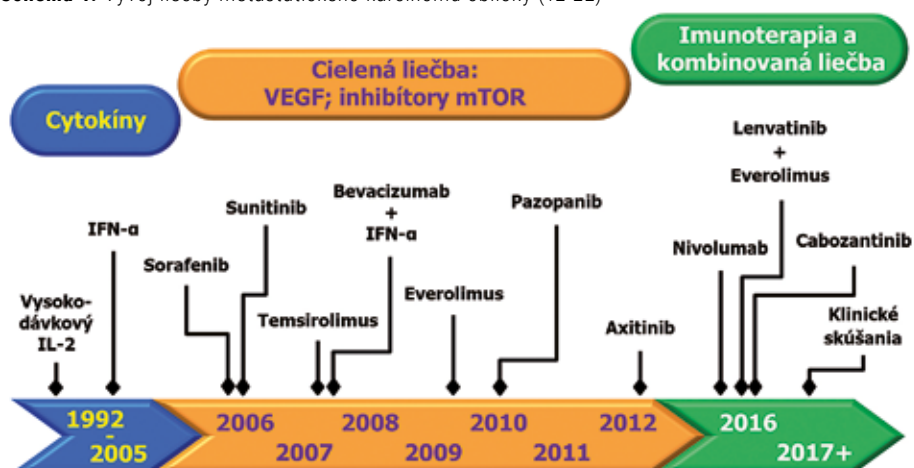
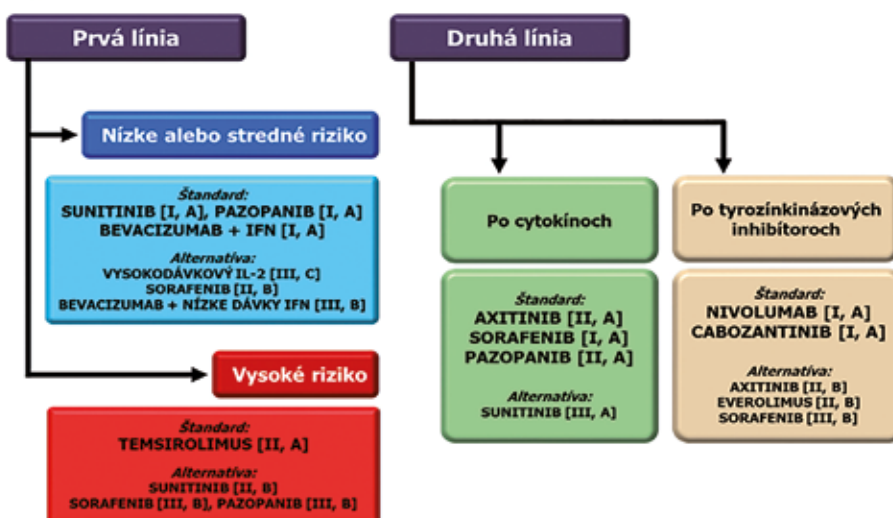


Schéma 2. Odporúčania na liečbu svetlobunkového mRCC.

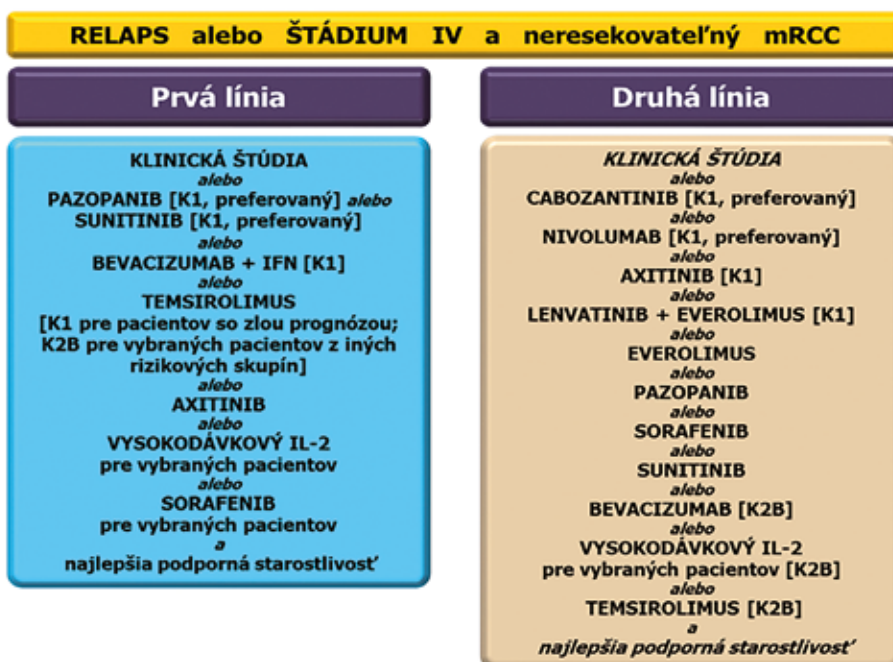
A) ESMO klinické odporúčania na základe úrovne dôkazov [I. – V.] a stupňa odporúčaní [A-E].

B) NCCN klinické odporúčania na základe úrovne dôkazov a všeobecnej zhody [K1, K2A, K2B, K3]

### A) ESMO



### B) NCCN



štúdií, stále nie je zadefinovaný optimálny model pre druhú líniu liečby mRCC. V súčasnosti je pre druhú líniu dostupných niekoľko molekúl s rôznymi stupňami dôkazov a odporúčaní, pričom vo väčšine prípadov sa v lokálnej klinickej praxi používajú mTOR inhibítory alebo sekvenčná liečba s VEGF-TKI (23).

### Everolimus

Everolimus je orálny mTOR inhibítor, ktorého účinok spočíva v inhibícii angiogenézy blokovaním uvoľňovania VEGF a ne-VEGF angiogénnych rastových faktorov z nádorových buniek, v redukcii expresie proteínov regulujúcich progresiu bunkového cyklu a kontrolujúcich bunkovú proliferáciu a v znižovaní aktivity bunkových transportérov, čím redukciami prenosu živín do rakovinových buniek priamo inhibuje ich metabolickú aktivitu (24). Účinnosť everolimu (10 mg denne) bola sledovaná v klinickej štúdii fázy III RECORD-1, ktorá hodnotila jeho účinnosť v porovnaní s placebom u pacientov s mRCC (randomizovaných do ramien everolimus alebo placebo v pomere 2 : 1), ktorí boli refraktérni na liečbu sunitinibom a/alebo sorafenibom. Výsledky štúdie preukázali signifikantne dlhšie PFS v ramene s everolimom (everolimus (n = 277) – 4,9 mesiaca vs. placebo (n = 139) – 1,9 mesiaca; pomer rizík (HR) 0,33 (95 % interval spoľahlivosti (IS): 0,25 – 0,43; p < 0,001), ale bez signifikantného rozdielu v celkovom prežívaní (16, 25). Klinická štúdia RECORD-4 bola špecificky navrhnutá tak, aby dokázala posúdiť účinok everolimu výhradne v druhej línii liečby mRCC. Účinnosť a bezpečnosť liečby everolimom boli sledované a vyhodnotené u pacientov s mRCC, ktorých ochorenie sprogredovalo po prvej línii liečby s anti-VEGF alebo cytokínmi. Medián celkového PFS bol 7,8 mesiaca (95 % IS: 5,7 – 11,0), pri použití sunitinibu v prvej línii bol medián PFS 5,7 mesiaca (95 % IS: 3,7 – 11,3), pri použití inej anti-VEGF liečby bol medián PFS 7,8 mesiaca (95 % IS: 5,7 – 11,0) a pri liečbe cytokínmi v prvej línii bol medián PFS 12,9 mesiaca (95 % IS: 2,6–nedosiahnuté) (26).

### Sorafenib

Sorafenib je multikinázový inhibítor, pri ktorom sú preukázané antiproliferatívne a antiangiogenetické

vlastnosti *in vitro* a *in vivo*. Sorafenib inhibuje nielen tyrozínkinázové receptory na povrchu buniek – VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3; PDGFR-b, c-KIT, FLT-3 a RET, ale aj vnútrobunkové serín/treonínové kinázy signálnej dráhy RAF/MEK/ERK, čím súčasne blokuje proliferáciu rakovinových buniek a aj angiogenézu v nádore (34, 35). V klinickej štúdii fázy III TARGET bola hodnotená účinnosť sorafenibu na PFS a OS pri liečbe pacientov s mRCC, ktorí sprogredovali po jednom cykle systémovej terapie počas 8 mesiacov. Medián OS v skupine pacientov, ktorí boli liečení sorafenibom, dosiahol 19,3 mesiaca v porovnaní s 15,9 mesiaca v ramene s placebom (HR 0,77; 95 % IS: 0,63 – 0,95; p = 0,02). Signifikantný prínos liečby sorafenibom bol preukázaný aj v predĺžení PFS, keď medián PFS v ramene so sorafenibom bol 5,5 mesiaca verzus 2,8 mesiaca v ramene s placebom (HR 0,44; 95 % IS: 0,35 – 0,55; p < 0,001) (12).

### Axitinib

Axitinib je selektívny inhibítor VEGFR-1, -2 a -3 druhej generácie, ktorý blokuje VEGFR v subnanomolárnych koncentráciách. Jeho relatívna účinnosť je 50- až 450-krát vyššia než účinnosť inhibítorov VEGFR prvej generácie (sorafenibu, sunitinibu a pazopanibu). Od prvej generácie sa ďalej odlišuje selektivitou účinku, keď na rozdiel od nich neblokuje ďalšie ciele, ako sú receptory pre PDGF (PDGFR), b-RAF, KIT a FLT-3 (27).

Klinická štúdia fázy 3 AXIS hodnotila účinnosť axitinibu v porovnaní so sorafenibom v druhej línii liečby pacientov s mRCC (n = 723), ktorí sprogredovali po jednej systémovej liečbe, ktorá obsahovala buď sunitinib, bevacizumab plus IFN- $\alpha$ , temsirolimus, alebo vysokodávkový IL-2. Pacienti boli náhodne vybraní v pomere 1 : 1, aby dostali buď 5 mg axitinibu 2-krát denne, alebo 400 mg sorafenibu 2-krát denne. Primárnym cieľom štúdie bolo PFS na základe nezávislej rádiologickej štúdie. Medián celkového PFS po liečbe axitinibom bol 8,3 mesiaca v porovnaní s 5,7 mesiaca po liečbe so sorafenibom (HR 0,656; 95 % IS: 0,552 – 0,779; p < 0,0001). U pacientov s prvou systémovej liečbou sunitinibom bolo pozorované dlhšie PFS

pri liečbe axitinibom v porovnaní so sorafenibom – 6,5 mesiaca verzus 4,4 mesiaca (HR 0,719; 95 % IS: 0,572 – 0,903; p = 0,0022). Pacienti, ktorí absolvovali predchádzajúcu liečbu cytokínmi, mali v analýze podskupiny dlhšie PFS s axitinibom v porovnaní so sorafenibom – 12,2 mesiaca verzus 8,2 mesiaca (HR 0,505; 95 % IS: 0,373 – 0,684; p < 0,0001). Nebol zaznamenaný žiadny štatisticky významný rozdiel v mediáne OS medzi oboma molekulami – axitinib 20,1 mesiaca verzus sorafenib 19,2 mesiaca (HR 0,969; 95 % IS: 0,8 – 1,174; p = 0,3744). FDA na základe týchto výsledkov povolila v januári 2012 axitinib do druhej línie liečby svetlobunkového mRCC po zlyhaní predchádzajúcej systematickej liečby (19).

### Kabozantinib

Patrí do skupiny tzv. novej generácie TKI. Kabozantinib je malá molekula, ktorá inhibuje viacero receptorových tyrozínkináz zapojených do rastu tumorov a angiogenézy, patologického remodelovania kostí, liekovej rezistencie a metastatickej progresie rakoviny. Kabozantinib bol pôvodne identifikovaný ako inhibítor MET (receptorový proteín rastového faktora hepatocytov) a VEGF. Neskôr bola potvrdená aj inhibičná aktivita iných tyrozínkináz vrátane receptora GAS6(AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptora kmeňových buniek (KIT), TRKB, tyrozínkinázy-3 podobnej Fms (FLT) a TIE-2 (28 – 30). Klinická štúdia fázy III METEOR hodnotila účinnosť a bezpečnosť kabozantinibu v porovnaní s everolimom u pacientov s mRCC, ktorí sprogredovali po liečbe minimálne s jednou molekulou TKI. V štúdii bolo do dvoch ramien: kabozantinib v dávke 60 mg denne verzus everolimus 10 mg denne randomizovaných 658 pacientov. Okrem signifikantne dlhšiemu PFS v ramene s kabozantinibom (n = 330) – 7,4 mesiaca v porovnaní s 3,8 mesiaca v ramene s everolimom (n = 328) (HR 0,58; 95 % IS: 0,45 – 0,75; p < 0,001), bolo v ramene s kabozantinibom preukázané aj signifikantne dlhšie OS – 21,4 mesiaca verzus 16,5 mesiaca v ramene s everolimom (HR 0,66; 95 % IS: 0,53 – 0,83; p < 0,003) a miera objektívnej odpovede v ramene s kabozantinibom – 17 % verzus 3 % v ramene s everolimom (p < 0,0001) (21).

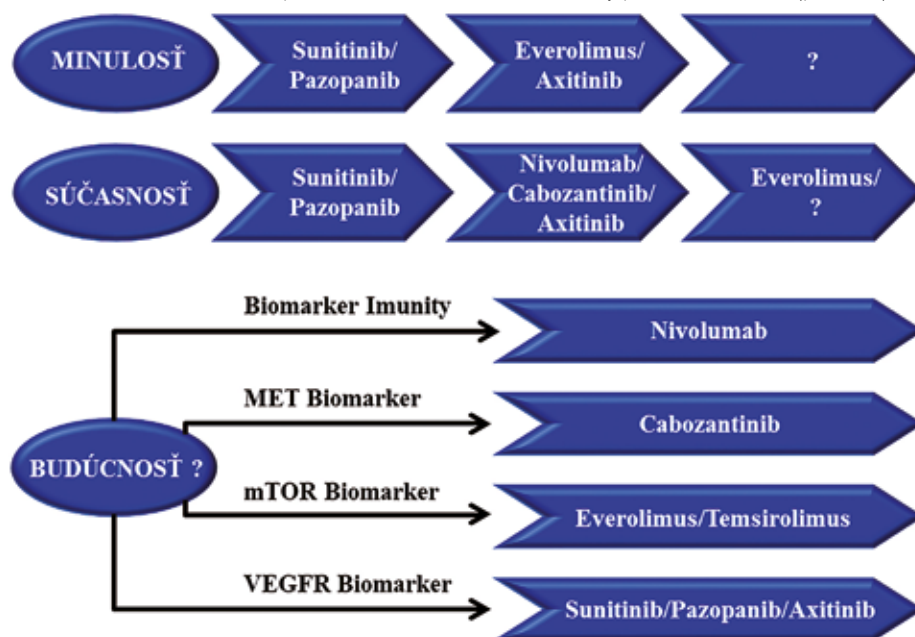
## Lenvatinib

Lenvatinib je inhibítor receptora tyrozínkinázy, ktorý selektívne inhibuje kinázové aktivity receptorov VEGF – VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), receptorové tyrozínkinázy súvisiace s proangiogénnymi a onkogénnymi dráhami vrátane receptorov pre rastový faktor fibroblastov FGFR1, 2, 3 a 4, PDGFR $\alpha$ , KIT a RET. Jednou zo stratégií, ako oddialiť rezistenciu rakovinových buniek proti cielenej liečbe zameranej na VEGF a mTOR, je ich kombinácia (31, 32). Multicentrická, randomizovaná, nezaslepená klinická štúdia bola vykonaná s cieľom stanovenia bezpečnosti a účinnosti lenvatinibu podávaného samostatne alebo v kombinácii s everolimom u pacientov s neresekovateľným pokročilým alebo metastatickým RCC. Štúdia sa skladala z časti fázy Ib – zistenie dávky a z časti fázy II. Fáza Ib zahŕňala 11 pacientov, ktorí užívali kombináciu 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu. Do časti fázy II bolo zahrnutých celkom 153 pacientov s neresekovateľným pokročilým alebo metastatickým RCC po jednej predchádzajúcej liečbe cielenej na VEGF. Celkom 62 pacientov užívalo kombináciu lenvatinibu a everolimu v odporúčenej dávke. Pacienti boli v pomere 1 : 1 : 1 náhodne rozdelení do jednej z troch skupín: 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu, 24 mg lenvatinibu alebo 10 mg everolimu. Skupina užívajúca lenvatinib a everolimus (L+E) vykazovala štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie PFS v porovnaní so skupinou užívajúcou everolimus (E) 14,6 mesiaca verus 5,5 mesiaca (HR 0,40; 95 % IS: 0,24 – 0,68; p = 0,0005). Kombinovaná liečba viedla aj k zvýšeniu OS 25,5 mesiaca (L+E) verus monoterapia 17,5 mesiaca (E) (HR 0,51; 95 % IS: 0,30 – 0,88; p = 0,024) a celkovej miere odpovede na liečbu 22 % (L+E) verus 6 % (E). Lenvatinib a everolimus je prvý režim, ktorý kombinuje TKI a mTOR inhibítory (22, 33).

## Nivolumab

Je ľudská IgG4 monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej smrti-1 (PD-1). PD-1 spolu so svojim ligandom PD-L1 sú molekuly patriace do skupiny imunitných regulačných mechanizmov – kontrolných bodov. PD-1 je

Schéma 3. Minulá, súčasná a potenciálna budúca sekvencia liečby pacientov s mRCC (podľa 39)



exprimovaný na povrchu aktivovaných T buniek, zatiaľ čo jeho ligand PD-L1 je vo zvýšenej miere exprimovaný na povrchu rakovinových buniek a iných nemalígnych buniek prítomných v nádore. Interakcie medzi PD1 a PD-L1 vedie k inaktivácii/znefunkčneniu T buniek – zastaveniu produkcie cytokínov, chemokínov, perforínov a degranulácii, čím vlastne zabráni primárnemu cieľu T buniek, ktorým je zabiť rakovinovú bunku (36). Imunoterapia prostredníctvom protilátok blokujúcich väzbu receptor-ligand imunitných kontrolných bodov zabezpečí odblokovanie imunitnej odpovede a dokáže významne zvýšiť účinnosť liečby (37). Klinická štúdia fázy III CheckMate 025 hodnotila účinnosť nivolumabu v porovnaní s everolimom u 821 pacientov predliečených jednou alebo viacerými systémovými terapiami. Liečba nivolumabom viedla k predĺženiu OS na 25 mesiacov v porovnaní s 19,6 mesiaca po liečbe s everolimom (HR 0,73; 95 % IS: 0,57 – 0,93; p = 0,002) a zlepšeniu celkovej miery odpovede na liečbu 25 % – nivolumab verus 5 % – everolimus (p < 0,001). Medián PFS bol porovnateľný v oboch sledovaných ramenách 4,6 mesiaca – nivolumab a 4,4 mesiaca – everolimus (20, 38).

## Reálna liečba v druhej línii mRCC dostupná v našich podmienkach

Everolimus bol prvou cieľovou molekulou pre druhú líniiu liečby pacien-

tov s mRCC schválenou na základe dosiahnutého mediánu PFS, napriek tomu, že v porovnaní s placebom nepreukázal benefit v OS (16, 25, 26). Druhým liekom používaným v druhej línii liečby mRCC v lokálnych podmienkach je sorafenib. Pridaním nivolumabu, kabozantinibu, lenvatinibu k terapeutickým možnostiam v druhej línii liečby mRCC došlo k rozšíreniu spektra týchto možností (10, 11). Negatívnym faktorom pri plánovaní a selekcii druhej línii liečby mRCC je aj to, že napriek priaznivým výsledkom jednotlivých štúdií stále zostávajú výsledky liečby po zlyhaní prvej línii neuspokojivé a približne 20 % pacientov má refraktérne ochorenie na akúkoľvek doteraz dostupnú liečbu. Nezanedbateľným kritériom pri voľbe lieku by mala byť súčasne aj jeho toxicita a dostupnosť špecifických biomarkerov, ktoré však stále nie sú definované. Výber liečby mRCC preto momentálne ostáva výlučne na rozhodnutí ošetrojúceho lekára, ktorý by mal identifikovať ideálnu sekvenciu liečby vo vysoko heterogénnej populácii mRCC, najmä z hľadiska načasovania inhibítorov mTOR.

## Perspektíva do budúcnosti

V budúcnosti bude pravdepodobne rozhodujúce vyšetrenie a použitie biomarkerov, čím by sa optimalizoval výber liečby pre pacientov. Hypotetická budúca terapeutická paradigma liečby môže znamenať, že

pacienti so zvýšeným MET biomarkerom dostanú kabozantinib, pozitívny biomarker imunity/imunitného systému bude znamenať indikáciu nivolumabu alebo iných imunomodulačných látok, pacienti s prítomným mTOR biomarkerom by dostali everolimus, zatiaľ čo pacienti s prítomným VEGFR budú indikovaní na pazopanib, sunitinib alebo axitinib (schéma 3). Kľúčovou prekážkou však naďalej ostáva identifikácia takýchto špecifických biomarkerov, ktoré by umožnili prípravu personalizovanej terapie pacientovi s mRCC na mieru.

Prebiehajúce štúdie a ďalšie perspektívy v liečbe:

- Genetika: skúma sa úloha génu VHL (tumor supresor gén) a jeho využitie ako biomarker v diagnostike a liečbe RCC (napr. HIF-2 $\alpha$  antagonisty)
- Adjuvancia: S-TRACK, ASSURE, odlišné výsledky, na základe S-TRAC schválila FDA v novembri 2017 sunitinib pre adjuvantnú liečbu pacientov s vysokým rizikom rekurencie. V štúdii KEYNOTE-564 sa sleduje pembrolizumab v adjuvantnej liečbe. V adjuvancii prebiehajú i štúdie s atezolizumabom.
- Neoadjuvancia: v štúdii NCT03341845 sa hodnotila kombinácia avelumab + axitinib v neoadjuvantnej liečbe renálneho karcinómu.
- Pokročilé štádium: v pokročilom štádiu sa pozornosť zameriava na cieľnú terapiu, imunoterapiu a ich prípadné kombinácie.

Na základe výsledkov štúdie Javelin Renal 100 (štúdia fázy Ib, hodnotiacia bezpečnosť a účinnosť lieku avelumab v kombinácii s axitinibom (v liečbe pokročilého nepredliečeného RCC) udelila v decembri 2017 FDA tejto kombinácii status „Break-through Therapy“, čím otvorila dvere k akcelarovanej skúmaniu možnosti tejto kombinácie v liečbe renálneho karcinómu. V štúdii s HIF-2 $\alpha$  antagonistom PT2385 sa ukazuje sľubný profil toxicity pri dobrej účinnosti tohto perorálneho HIF-2 $\alpha$  antagonistu v liečbe silne predliečených pacientov s ccRCC. Obdobný skúmaný antagonist je PT2399. Ďalšie skúmané molekuly sú c-met inhibítory savolitinib, bevacizumab. V roku 2017 získal tivozanib schválenie EMA pre liečbu RCC v Európskej únii.

Klinické štúdie pre schválenie FDA aktuálne prebiehajú.

V imunoterapii sa napríklad v štúdií ADAPT porovnáva použitie autológnych dendritických buniek v kombinácii so štandardnou terapiou proti samotnej štandardnej terapii. Ďalšou intenzívne skúmanou molekulou v imunoterapii je pembrolizumab.

Účinnosť a bezpečnosť kombinácie lenvatinib/everolimus alebo lenvatinib/pembrolizumab verus sunitinib sa hodnotí v štúdii NCT02811861. Ďalšou štúdiou je NCT03260894, kde sa skúma pembrolizumab plus epacadostat verus štandardná liečba. V prebiehajúcich klinických štúdiách fázy III sa hodnotí ipilimumab a atezolizumab.

### Záver

V poslednom desaťročí sme zaznamenali výrazné zmeny v algoritme terapie pacientov s mRCC, ktorí sprogredovali po prvej systémovej liečbe. Identifikácia a charakterizácia kľúčových signálnych dráh v rakovinových bunkách karcinómu obličky, ako aj imunoterapie nádorov viedli k vývoju nových cieľných molekúl schopných inhibovať proliferáciu rakovinových buniek a modulovať imunosupresívne mikroprostredie nádorov. Výsledky klinických štúdií, ako aj reálna klinická prax preukázali účinnosť mTOR inhibítorov a VEGF-TKI v druhej línii liečby mRCC a ich prínos k PFS a OS.

Záverom možno zhrnúť, že v 2. línii liečby metastatického karcinómu obličky možno použiť axitinib, everolimus, kabozantinib, nivolumab a sorafenib.

V budúcnosti by pri výbere molekúl do druhej línii liečby mRCC mala byť pravdepodobne rozhodujúca aj kvalita života pacienta. Kontroverzným sa zdá faktor trvania prvej línii liečby a jeho korelácia s výsledkom liečby dosiahnutým v druhej línii. V štúdii AXIS bola dlhšia liečba sunitinibom v prvej línii spojená s dlhším PFS v druhej línii liečby axitinibom (19). Zároveň multicentrická európska retrospektívna analýza so súborom 241 pacientov liečených v prvej línii VEGFR-TKI viac ako 6 mesiacov, po ktorej nasledovala druhá línia s VEGFR-TKI alebo mTOR naznačuje, že dlhšie PFS bolo v druhej línii pri použití VEGFR-TKI (40).

S ďalším vývojom nových terapeutických molekúl dostupných pre liečbu mRCC je rovnako potrebné definovať postupnosť optimálnych terapeutických možností, charakterizovať príslušné onkogénne signálne dráhy a identifikovať biomarkery, ktoré by zabezpečili maximálnu účinnosť zvolenej terapie. Vzhľadom na to, že krížové porovnanie samostatných štúdií nie je spoľahlivou metódou na skúmanie rozdielov medzi liekmi, lekári majú pri rozhodovaní o terapeutickom výbere tendenciu používať bezpečnostné profily liekov.

### Literatúra

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30.
- Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):245-257.
- Valencia LB, Hirsch MS, Choueiri TK, et al. Non-clear cell renal cell carcinoma, part 1: histology. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13(5):308-313.
- Beroukham R, Brunet JP, Di Napoli A, et al. Patterns of gene expression and copy-number alterations in von-hippel lindau disease-associated and sporadic clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res.* 2009;69(11):4674-4681.
- Sufan RI, Jewett MA, Ohh M. The role of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia in renal clear cell carcinoma. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287(1):F1-6.
- Low G, Huang G, Fu W, et al. Review of renal cell carcinoma and its common subtypes in radiology. *World J Radiol.* 2016;8(5):484-500.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, 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):289-296.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, 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):5794-5799.
- 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.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v58-v68.
- Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(6):804-834.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

16. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9637):449-456.
17. 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.
18. 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.
19. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-1939.
20. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-1813.
21. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1814-1823.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):1473-1482.
23. Osorio JC, Motzer RJ, Voss MH. Optimizing Treatment Approaches in Advanced Renal Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(12).
24. Dancey J. mTOR signaling and drug development in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(4):209-219.
25. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116(18):4256-4265.
26. Motzer RJ, Alyasova A, Ye D, et al. Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). *Ann Oncol*. 2016;27(3):441-448.
27. Bellesoeur A, Carton E, Alexandre J, et al. Axitinib in the treatment of renal cell carcinoma: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2801-2811.
28. Abdelaziz A, Vaishampayan U. Cabozantinib for the treatment of kidney cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(7):577-584.
29. Bersanelli M, Buti S. Cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(10):627-636.
30. Tannir NM, Schwab G, Grunwald V. Cabozantinib: an Active Novel Multikinase Inhibitor in Renal Cell Carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(2):14.
31. Glen H. Lenvatinib therapy for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Future Oncol*. 2016;12(19):2195-2204.
32. O'Reilly A, Larkin J. Lenvatinib for use in combination with everolimus for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma following one prior anti-angiogenic therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(3):251-262.
33. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):e4-5.
34. Iacovelli R, Verri E, Cossu Rocca M, et al. Is there still a role for sorafenib in metastatic renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of sorafenib over other targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:324-331.
35. Gadaleta-Caldarola G, Infusino S, Divella R, et al. Sorafenib: 10 years after the first pivotal trial. *Future Oncol*. 2015;11(13):1863-1880.
36. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-264.
37. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015;348(6230):56-61.
38. Stukalin I, Alimohamed N, Heng DY. Contemporary Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Oncol Rev*. 2016;10(1):295.
39. Mego M. Možnosti ďalšej liečby po zlyhaní 1. Línie u pacientov s metastatickým renálnym karcinómom, Farmakoterapia. 2014;4(1):42-45.
40. Barilla R. Sedem rokov cielenej liečby metastatického svetlobunkového karcinómu obličky: ako predĺžiť prežívania? *Farmakoterapia*. 2015;5(1):22-30.

**MUDr. Dagmar Sudeková**

Oddelenie klinickej a radiačnej onkológie, FN Žilina  
Ul. Vojtecha Spanyola 43, 012 07 Žilina  
dagmar.sudekova@fnspza.sk