

Metastatický renální karcinom (mRCC), deset let biologické léčby – pomoc nemocným nebo plýtvání prostředky veřejného zdravotního pojištění?

MUDr. Michaela Matoušková, doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Urocentrum Praha

Metastatický renální karcinom je spojen s nepříznivou prognózou. Zařazení biologické léčby jen zvolna mění přežívání a kvalitu života nemocných. Inhibitory tyrozinkinázy, mTOR a monoklonální protilátky proti VEGF jsou do léčebných schémat na základě klinických studií regulačními úřady schvalovány pro léčbu mRCC. Terapeutický postup individuálně volíme podle stagingu onemocnění, výkonnostního stavu a komorbidit pacienta a předpokládané toxicity léčby. Stanovení prognostických faktorů pro přežití umožňuje individualizovat léčebná schémata.

Klíčová slova: metastatický renální karcinom, inhibitory TKI, inhibitory mTOR, protilátky proti VEGF.

Metastatic renal cell carcinoma (mRCC), ten years of biological therapy: a help to patients or a waste of public health insurance resources?

Metastatic renal cell carcinoma is associated with a poor prognosis. The introduction of biological therapy only slowly changes the survival and quality of life of patients. Tyrosine kinase inhibitors, mTOR inhibitors and anti-VEGF monoclonal antibodies are approved by the regulatory bodies for the treatment of mRCC based on clinical trials. The therapeutic strategy is selected individually according to the staging of the disease, the performance status and comorbidities of the patient, and the expected treatment toxicity. The identification of prognostic factors for predicting survival allows to individualize therapeutic regimens.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, TKI inhibitors, mTOR inhibitors, anti-VEGF antibodies.

Urol. praxi, 2011; 12(6): 336–339

Frekvencí výskytu se renální karcinom nachází se svou incidencí na 14. místě výskytu všech zhoubných nádorů; v České republice patří k nejčastějším. U mužů na pomyslném žebříčku obsadil 5. místo, u žen pak 7. pořadí. Česká republika spolu s Estonskem a Islandem patří k zemím s nejvyšší incidencí, resp. již několik let stojí na samotném vrcholu výskytu. Důvod tohoto prvenství není ozřejmen. V roce 2008 bylo

Tabulka 1. Prognostické faktory u mRCC (podle MSKCC – NCCN 2010)

PS (performance status podle Karnofského) < 80%
hemoglobin < dolní referenční mez
LD (laktátdehydrogenáza) > 1,5 x horní referenční mez
korigovaná koncentrace kalcia > 2,5 mmol/l
2 a více postižených orgánů
interval < 1 rok od stanovení diagnózy do zahájení systémové léčby

Tabulka 2. Rozdělení do skupin rizika podle prognostických faktorů

Riziková skupina	Počet nepříznivých prognostických faktorů	Medián doby přežití (měsíce)
Příznivá	0	20
Intermediální	1 nebo 2	10
Nepříznivá	3 a více	4

hlášeno 2841 nově diagnostikovaných zhoubných novotvarů ledvin (obrázek 2). Incidence vytrvale narůstá, a to bohužel i u stadia IV, kdy v loňském roce přesáhla po letech 20 %. Navíc u 20–30 % nemocných, kteří podstoupí nefrektomii, dojde k recidivě onemocnění či vývoji vzdálených metastáz. Prognóza metastatického renálního karcinomu není příznivá. Prevalence, tedy počet žijících s renálním karcinomem, dosáhl v roce 2011 19 553 pacientů. Na druhé straně je zřejmý výrazný nárůst časné diagnostikovaných stadií, více než 44 % diagnostikujeme v I. stadiu. Časný záchyt spolu se zpřesněním diagnostiky vede ke stabilizaci mortality s prodlužujícím se přežitím. Bohužel pětileté přežití stadií III a IV se v České republice v posledních 10 letech výrazně nezměnilo, pohybuje se mezi 64 až 60 % pro stadium III a 18–15,3 % pro nemocné stadia IV (www.uroweb.cz). Se zaváděním nových léčebných přípravků do klinické praxe můžeme doufat ve zlepšení přežívání pacientů s pokročilým a metastatickým renálním karcinomem.

Etiologie není ozřejmena. Rizikovými faktory rozvoje renálního karcinomu jsou obezita (především BMI > 30), kouření a hypertenze. Možné profesní riziko bývá dáváno do souvislosti s chronickou expozicí některým těžkým kovům, při zpracování kůží nebo v rafineriích.

Často bývají renální karcinomy spojeny s chromozomálními abnormitami, jejich typickou ukázkou je von Hippel-Lindauova choroba s delecí krátkého raménka třetího chromozomu. U více než poloviny těchto nádorů je inaktivován von Hippel-Lindauův (VHL) tumor supresorový gen. Inaktivace VHL vede ke sníženému odbourávání molekuly HIF-1 a kaskádovitě k nadprodukci růstových a proangiogenních faktorů. Buněčný růst, proliferace i ovlivnění HIF-1 navíc reguluje i dráha PI3K-Akt-mTOR. Popsané růstové faktory a jejich receptory byly identifikovány jako potenciální cílové struktury pro cílenou biologickou léčbu.

Prognóza onemocnění souvisí s histopatologickým nálezem, rozsahem onemocnění, tedy velikostí nádoru, postižením lymfatických uzlin a vzdáleným šířením (TNM klasifikace). Ale i pacienti s metastatickým renálním karcinomem podle MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center (tabulka 1) (1) rozdělujeme do skupin s dobrou, střední a špatnou prognózou (tabulka 2). V závislosti na prognóze mRCC je pak volen typ cílené léčby.

Základem léčby je odstranění nádorové masy. Vhodné nádory menší velikosti bývají odstraňovány ledvinu šetřícími postupy, u větších nebo nevhodně uložených tumorů je léčbou volby

Tabulka 3. Vstupní kritéria studie VEG113387 – PROTECT

nemetastatický světlobuněčný nebo převážně světlobuněčný karcinom
* pT2, G3-4, N0
* pT3, každé G, N0
* pT4, každé G, N0
* každé T, každé G, N1
< 12 týdnů od nefrektomie
u všech preoperačních i peroperačně suspekt-ních uzlin je nezbytná biopsie

radikální nefrektomie. Nefrektomie u rozsáhlých tumorů je diskutabilní a není spojena s delším přežitím. V době, kdy v adjuvantní léčbě bylo jedinou možností podání cytokinů, byla cytoredukce nezbytnou součástí léčby. Při aplikaci cílené biologické léčby není zatím o její nezbytnosti jednoznačně rozhodnuto. Podle Choueiriho (2) mají benefit z cytoredukčního výkonu pacienti s nízkým a středním rizikem, u pacientů s vysokým rizikem je význam hraniční. Komplikující krvácení u pacienta bez provedené nefrektomie je možné řešit embolizací přívodných cév. U drobných tumorů starších nemocných (po předchozí histologické verifikaci) je možné provést radiofrekvenční ablací. Ovšem i tento postup je zatím diskutabilní a u části nemocných bychom obdobného výsledku dosáhli pouhým sledováním nemocných. Chirurgickou léčbu vždy zvažujeme i při metastazektomii vhodně uložených plicních ložisek, event. solitárních lézí jiné lokalizace. Metastazektomie není doporučována při postižení 2 a více vzdálených ložisek. I po řádně provedené radikální nefrektomii se až v 5 % může objevit lokální recidiva. Pokud je operabilní, je vhodné lokoregionální recidivu resekovat.

Radioterapie se při radiorezistenci renálního karcinomu uplatní především v paliativní léčbě. Její zásadní role je při ošetření metastáz centrálního nervového systému. Důležitou možností je lokální ozáření kostních metastáz při algickém syndromu, při vícečetném postižení je možné nahradit systémovou aplikací radiofarmak.

Farmakologické ovlivnění mRRC

Cytotoxická léčba u renálního karcinomu je jen velmi omezeně účinná. V 80. letech byla do klinické praxe uvedena schémata kombinující chemoterapii a imunoterapii. U malého množství pacientů vedla k navození kompletní remise. Do července loňského roku byla léčba cytokiny prvoliniovou léčbou metastatického renálního karcinomu. V současné době je léčba cytokiny vyhrazena pro nevelkou skupinu nemocných s dobrou prognózou v dobrém biologickém stavu u světlobuněčného karcinomu ledviny.

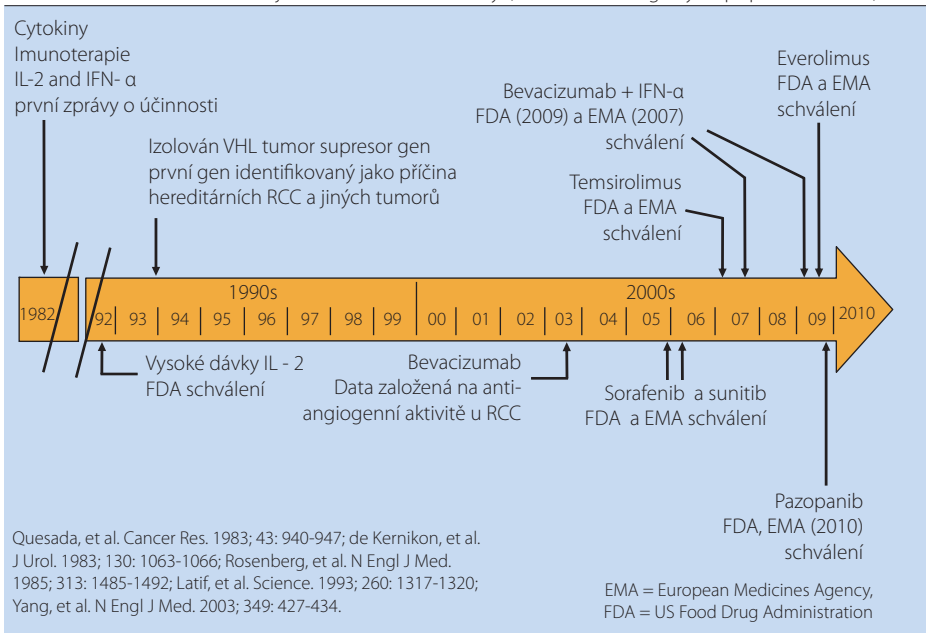
Účinek můžeme očekávat pouze v případě plicních metastáz. U těchto nemocných může navodit i dlouhotrvající remisi.

První léčivé přípravky, které byly registrovány pro léčbu metastatického karcinomu ledviny inhibují blokádou vaskulárního endoteliálního růstového faktoru novotvorbu cév (obrázek 1).

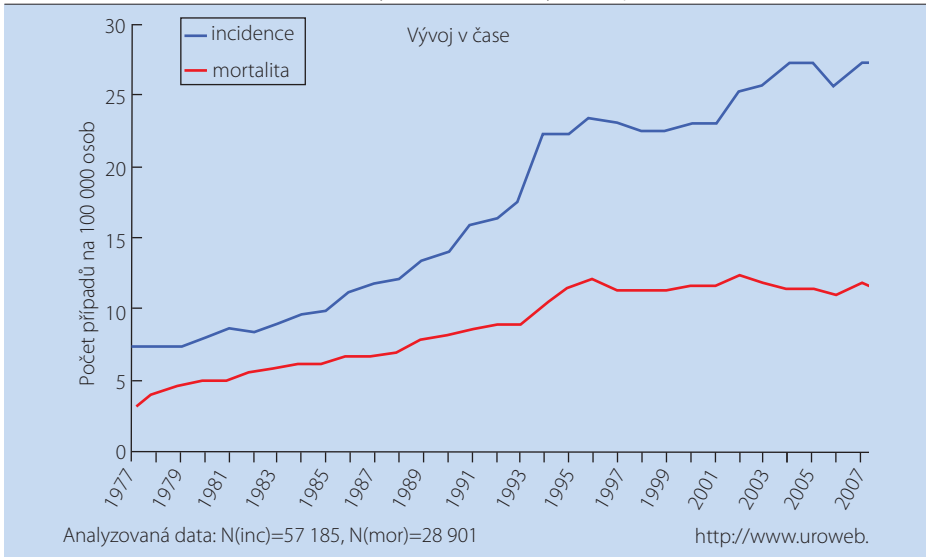
Prvním přípravkem cílené terapie, schváleným pro léčbu metastatického karcinomu ledviny, byl **sorafenib**. Multikinázový inhibitor sorafenib byl registrován pro pacienty na základě dat randomizované studie fáze III srovnávající účinnost u 903 nemocných s mRCC, předléčených cytokiny interferonem alfa či interleukinem, (83 % mužů a 81 % žen) oproti placebu (3). Statisticky významného prodloužení doby do progresu onemocnění bylo dosaženo v aktivním rameni 5,5 měsíce oproti 2,8 měsíce u nemocných dostávajících placebo. Jen o pár týdnů později byl schválen ve stejné indikaci

sunitinib (4). O dva roky později byla regulačními orgány schválena kombinace první monoklonální protilátky VEGF – **bevacizumab** v kombinaci s interferonem rovněž pro první linii léčby (5). Zatím poslední molekulou, schválenou pro první linii léčby mRCC, byl v roce 2010 **pazopanib**. Je dalším multikinázovým inhibitorem s blokádou VEGFR – 1, 2, 3, PDGFR- α , β a KIT. Schválení předcházelo zhodnocení randomizované klinické studie fáze III, která srovnávala jeho efekt u 233 nepředléčených nemocných a 202 nemocných předléčených cytokiny (INF- α či IL-2) ve srovnání s placebem (6). Statisticky významného prodloužení doby do progresu onemocnění bylo dosaženo pro rameno s pazopanibem, 9,2 měsíce oproti 4,2 měsíce u ramene s placebem. Přípravek v době registrace neprokázal signifikantní přínos ve smyslu bezpečnosti nebo účinnosti ve srovnání s již schválenými preparáty. S pazopanibem

Obrázek 1. Léčba metastazujícího karcinomu ledviny (zavádění biologických přípravků v čase)



Obrázek 2. Indikace a mortalita zhoubných nádorů ledviny mimo pánevku



Tabulka 4. Léčebný algoritmus mRCC (podle doporučení ČOS – Vyzula (13))

		I. linie	II. linie	III. a IV. linie
dobrá prognóza	světlobuněčný typ všech skupinách rizika, ne-světlobuněčný typ – léčba jako špatná prognóza	HD IL2, INFa, sunitinib, bevacizumab + INFa (sorafenib)	■ sunitinib nebo sorafenib po bevacizumabu + INFa nebo cytokinech ■ sekvence sorafenib po sunitinibu a naopak ■ pazopanib po cytokinech ■ everolimus po sunitinibu nebo sorafenibu	everolimus
střední riziko		sunitinib, bevacizumab + INFa (sorafenib) pazopanib	■ sunitinib nebo sorafenib po bevacizumabu + INFa nebo cytokinech – sekvence sorafenib po sunitinibu a naopak ■ pazopanib po cytokinech ■ everolimus po sunitinibu nebo sorafenibu	everolimus
špatná prognóza		temsirolimus sunitinib	■ everolimus po sunitinibu	klinické studie

probíhají další klinické studie, srovnávající jej se stávající léčbou, tak i s možností zařazení jen do adjuvantní léčby u rizikových pacientů s lokálně pokročilým renálním karcinomem – studie Protect (VEG 113387). V současné době i v ČR nabírá studie pacienty (tabulka 3). Léčba probíhá na Komplexních onkologických centech v České republice, kde je možné upřesnit možnost zařazení konkrétního pacienta.

Recentně probíhají i studie zaměřené na neoadjuvantní podání inhibitorů TKI, především sunitinibu, u mRCC s cílem dosáhnout operability původně inoperabilního nádoru. Předpokládáný efekt je možné očekávat po 2–3 měsících u přibližně 30% nemocných (7), avšak ovlivnění primárního nádoru je raritní (8). Výsledky studií (SORSE, S-TRAC, EVEREST) můžeme očekávat v příštích letech (9). Především při použití bevacizumabu je nutno léčbu odložit do tzv. terapeutického okna 4–6 týdnů po vysazení.

Serin/treoninová kináza mTOR (mammalian target of rapamycin) hraje významnou úlohu v regulaci buněčného procesu kontrolujícího růst, proliferaci, motilitu a také zasahuje do procesů angiogeneze. U řady patologických procesů, nejen nádorových, je tato cesta výrazně aktivována. První inhibitor mTOR – **temsirolimus** byl schválen v roce 2007 pro léčbu pokročilého karcinomu ledviny. Jeho účinnost byla prokázána pouze u skupiny nemocných se špatnou prognózou. Ve skupině s více než třemi prediktivními faktory krátkého přežití (MSKCC) bylo dosaženo statisticky významného rozdílu mezi terapií interferonem a monoterapií temsirolimem, jak v době dogrese onemocnění (5,5 měsíců oproti 3,1 měsíce) tak i v celkovém přežití 10,9 měsíce oproti 7,3 měsíce (10). Je to jediný preparát, jehož léčba v klinických studiích fáze III vedla k prodloužení

celkového přežití. Druhým inhibitorem mTOR s registrací pro renální karcinom je **everolimus**, jediný přípravek, který prokázal účinnost u nemocných předléčených inhibitory angiogeneze. Fáze III klinické studie (RECORD-1) randomizovala 410 nemocných do ramen léčených everolimem 10 mg či placebem. Statisticky významného přežití bylo dosaženo v primárním cíli studie – doby dogrese onemocnění 4,9 měsíců ve skupině léčených everolimem ve srovnání 1,9 měsíců pro nemocné léčené placebem (11). Signifikantní rozdíl byl prokázán ve všech podskupinách nemocných podle MSKCC kritérií.

V současné době jsou na podkladě EBM (evidence based medicine) vytvořeny léčebné algoritmy pro první i druhou linii léčby metastatického renálního karcinomu (tabulka 4). Možnosti léčby v České republice jsou upraveny podle úhradových vyhlášek. S určitými výhradami však kopíruje postupy doporučené EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a Evropskou urologickou společností (EAU). Léčba je vázána na KOC. Dat pro léčbu zatím stále není mnoho. Přibývají nové molekuly, některé s odlišným, jiné s obdobným mechanismem účinku, zkouší se různé sekvence léčby. Na základě výstupů z randomizovaných studií fáze III budeme mít možnost korigovat a zpřesňovat současné terapeutické postupy, ale i pro plátce zdravotní péče mít k dispozici pádné argumenty pro jejich rozhodování o příslušné léčbě.

Závěr

Zvyšující se incidence renálního karcinomu není provázána nárůstem mortality. Významně dochází k přesunu stadií ve prospěch časných stadií. Moderní trendy onkochirurgické léčby umožňují postupy s výkony umožňujícími zachovat ledvinu,

ale i využití minimálně invazivních technologií. Uvedení cílené léčby znamenalo zásadní obrat v léčbě nemocných s metastatickým renálním karcinomem. K dispozici je několik přípravků, které umožňují několik linií léčby a jejich sekvencí. Kombinace stávajících a zavádění nových přípravků je součástí klinických studií, které umožní individualizaci léčby pro konkrétního pacienta. Nezbytností je celoživotní dispenzarizace nemocných, protože riziko vzniku vzdálených metastáz trvá i mnoho let po ukončené základní léčbě. Metastatický renální karcinom přes významný pokrok je onemocnění nevyléčitelné, prodloužení života za přiměřené kvality života tak zůstává základním cílem.

Literatura

1. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999; 17: 2530–2540.

2. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol 2011; 185(1): 60–66.

3. 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: 3312–3318.

4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 115–124.

5. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007; 370: 2103–2111.

6. 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: 1061–1068.

7. Bex A, van der Veldt AAM, Blank C, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. J Urol 2009; 27: 533–539.

8. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2011; 59: 10–15.

9. Hora M, Stránský P, Eret V, et al. Integrace chirurgické a biologické léčby u pokročilého renálního karcinomu. Ces Urol 2010; 15(3): 149–157.

10. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 2271–2281.

11. 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: 449–456.

12. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update.

13. Vyzula R, et al. Zásady cytostatické léčby. Update 7/2011

Článek přijat redakcí: 2. 11. 2011
Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2011

MUDr. Michaela Matoušková
Urocentrum, Praha
Karlovo nám. 3, 120 00 Praha 2
matouskova@urocentrum.cz

