

Renální karcinom a imunoterapie

MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D., MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Klinika komplexní onkologické péče, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Imunoterapie pacientů s metastatickým renálním karcinomem zažívá nebývalou renezanci, přesto je toto onemocnění stále nevyléčitelné. Použití různých checkpoint inhibitorů a protinádorových vakcín však vede k dalšímu prodloužení přežívání pacientů s touto diagnózou. Máme již výsledky studie III. fáze s anti-PD-1 protilátkou nivolumabem, další jsou s napětím očekávány. Taktéž již došlo k ukončení náboru do studie III. fáze – ADAPT, ve které se kombinuje cílená terapie s protinádorovou vakcínou, výsledky studie fáze II s touto léčbou jsou velmi povzbudivé. V uvedeném přehledu se věnujeme jak checkpoint inhibitorům, tak i některým vakcínám. Léčba cytokiny je zmíněna jen okrajově pro jejich dnes již marginální význam, i když nelze v budoucnu vyloučit jejich použití v kombinaci se stávající léčbou či ve vysokých dávkách u různých genotypů renálního karcinomu.

Klíčová slova: renální karcinom, imunoterapie, checkpoint inhibitory, vakcíny.

Renal carcinoma and immunotherapy

Although immunotherapy in patients with metastatic renal cancer is experiencing an unprecedented renaissance, the disease still remains incurable. The use of various checkpoint inhibitors and anti-tumour vaccines, however, leads to further prolongation of survival of patients with this condition. The results of phase III trials with the anti-PD-1 antibody nivolumab are already available, with the next ones being eagerly anticipated. Moreover, enrolment has been completed for the phase III ADAPT trial in which a targeted therapy is combined with an anti-tumour vaccine; the results of the phase II trial with this therapy are very promising. The present review deals with both checkpoint inhibitors and some vaccines. Due to their marginal importance nowadays, treatment with cytokines is dealt with only briefly even though their use in combination with the existing treatment or at high doses in various genotypes of renal cancer cannot be excluded in the future.

Key words: renal carcinoma, immunotherapy, checkpoint inhibitors, vaccines.

Úvod

Metastatický renální karcinom (mRCC, metastatic renal cell carcinoma) je onemocněním nevyléčitelné, jedná se o chorobu chemo a radiorezistentní. Průlomem v léčbě bylo užití dvou skupin léků, které změnily dobu do progresu onemocnění (PFS, progression-free survival), i celkové přežití (OS, overall survival). Do první skupiny řadíme inhibitory signální dráhy vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) – sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib a bevacizumab; mTOR inhibitory pak patří do druhé skupiny (temsirolimus a everolimus). Indikace těchto léků se řídí obecně uznávanými doporu-

čeními odborných společností s ohledem na podmínky stanovených plátcí zdravotní péče v daném státě (1). Před érou těchto cílených preparátů byli onkologové frustrováni výsledky tehdejší léčby pacientů s mRCC. O tom, že důležitou roli v etiopatogenezi mRCC může mít imunitní systém, napovídaly ojediněle popisované regrese metastáz po operaci primárního nádoru a velmi pozdní relapsy po nefrektomiích jak u malých, tak ale i u velkých primárních nádorů (2). Výzkumníci se tehdy zaměřili na dva léky: interleukin-2 (IL-2, stimulátor proliferace a diferenciací T lymfocytů) a interferon α (IFN-α, potencuje prezentaci antigenů a maturace den-

dritických buněk). Vysokodávkovaný IL-2 sice přinášel v určitých studiích dlouhotrvající (roky) odpovědi u 5–10 % pacientů, počet odpovědí se pohyboval okolo 20 % (RR, response rate), značná toxicita této léčby však neumožňovala její standardní užití (3). Pacienti léčení IFN-α pak měli PFS 4,7 měsíce, mediány OS byly ve skupině s dobrou, resp. střední a špatnou prognózou 30, resp. 14 a 5 měsíců (4). Kombinace imunoterapie s chemoterapií (5-fluorouracil) a/nebo s diferenciací terapií (retinoidy) přinášela sice vyšší počet odpovědí, PFS a OS však byly podobné jako u samotné imunoterapie, toxicita léčby byla taktéž vysoká (5).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D., poprach@mou.cz
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Převzato z: Onkologie 2016; 10(6): 251–255
Článek přijat redakcí: 16. 5. 2016
Článek přijat k publikaci: 20. 6. 2016

Přibližně od roku 2010 jsme však svědky intenzivního vývoje léků, které ovlivňují tzv. kontrolní body imunitního systému (checkpoint inhibitory), jedná se především o protilátky proti CTLA-4 (cytotoxic T-lymfocyte-associated protein 4) a protilátky proti PD-1 resp. PD-L1 (programmed cell death protein 1 resp. ligand 1). Velmi zjednodušeně řečeno, selhání imunitního systému je dalším krokem ve složité patogenezi nádorových onemocnění. Víme, že na počátku maligního onemocnění je imunitní systém schopen nádorové buňky eliminovat, poté však dochází k tzv. ekvilibriu, kdy jednotlivé složky imunity jsou sice ještě schopny likvidovat nádorové buňky, ale ty jsou rychle nahrazovány jinými nádorovými buňkami a poté nastává období nádorového úniku (escape), kdy již imunitní systém není schopen kontrolovat zhoubné onemocnění (teorie 3E). Je dokumentováno, že nádorové buňky jsou „chudé“ na potenciální antigeny, zároveň ale i dokážou produkovat řadu signálů inhibujících protinádorovou imunitní odpověď organismu. Protein CTLA-4 je exprimován více na CD8+ T regulačních lymfocytech, jedna z jejich rolí je suprese imunitní reakce jako prevence autoimunitních dějů. Zvýšená exprese tohoto proteinu nastává po kontaktu T lymfocytů s antigenem. PD-1 protein nacházíme na povrchu již aktivovaných CD8+ T lymfocytů, ligandy PD-L1 a L2 pak exprimují nádorové buňky, jakmile se navážou na PD-1 receptor dochází taktéž k supresi imunitní reakce. Můžeme tedy konstatovat, že anti-CTLA-4 protilátky působí více centrálně a v časně fázi imunitní reakce, protilátky proti PD-1/PD-L1 pak působí více na periferiích (nádorové buňky) (6). Jsme tedy schopni při použití těchto léků „odbrzdit“ nádorem indukovanou supresi imunitní reakce.“ Z výše uvedeného však vyplývá nebezpečí vzniku autoimunitních nežádoucích účinků při používání checkpoint inhibitorů.

Anti CTLA-4 protilátky

Nejvíce zkoušenou u onkologických pacientů anti-CTLA-4 protilátkou je ipilimumab. Ve studii fáze II 5 pacientů z celkem 40 s mRCC dosáhlo parciální regrese (PR) onemocnění při dávce 3 mg/kg á 3 týdny, u dávky 3 mg/kg 1x a následně 1 mg/kg byla PR zjištěna jen u jednoho pacienta z 21 pacientů. Pokud pacienti měli AEI, byla vyšší pravděpodobnost RR (pacient s AEI měli 30% RR, pacient bez AEI 0% RR) (7). S napětím očekáváme výsledky studie CHECKMATE 214, jedná se

o studii fáze III srovnávající kombinaci ipilimumabu a nivolumabu (anti-PD-1 protilátka) versus sunitinibu u pacientů s mRCC v první linii paliativní léčby. Kombinace nivolumabu a ipilimumabu ve studii fáze I sice přinesla vysoké RR (dle dávky: 38 % a 40 %) a mediány PFS byly okolo 30–36 týdnů, toxicita však byla taktéž vysoká – 88 % pacientů mělo nežádoucí účinky všech stupňů, grade 3+4 toxicita byla zaznamenána dle dávky pak u 34 % resp. 64 % pacientů (8).

Tremelimumab je taktéž anti-CTLA-4 protilátka, ve studii fáze I se zkoušel v kombinaci se sunitinibem, RR byl 43%, ale pro časné výskyty renálních selhání nebyly další studie s touto kombinací zatím doporučeny (9).

Protilátky proti PD-1 a PD-L1

Do skupiny anti-PD-1 protilátek patří např. nivolumab, pembrolizumab a pidilizumab. Ve skupině anti-PD-L1 se zkouší atezolizumab, avelumab a durvalumab.

Nivolumab je lidská monoklonální protilátka proti PD-1. Svou účinnost prokázal ve studiích fáze I, II a III McDermott a kol., který publikoval výsledky studie fáze I, pacienti dostávali dávku 1 mg/kg nebo 10 mg/kg á 2 týdny, pacienti mohli být předlčeni i více než 4 liniemi paliativní léčby. Mediány PFS a OS byly 7,3 a 22,4 měsíce, 29 % pacientů dosáhlo PR, 29 % pak SD (vše dle RECIST kritérií), jen 18 % pacientů mělo grade 3+4 toxicitu. Pravděpodobnost dvouletého a tříletého přežití pak byla 48 % a 44 % (10). Ve studii fáze II bylo 168 pacientů, podávala se dávka 0,3 mg/kg, 2 mg a 10 mg/kg á 3 týdny. U 62 % pacientů se jednalo o druhou linii paliativní léčby, 33 % a 5 % pacientů pak nivolumab dostávalo ve třetí a čtvrté linii léčby, 25 % pacientů bylo ve špatné prognostické skupině dle MSKCC. Mediány PFS resp. OS pro dávky 0,3 mg, 2 mg a 10 mg byly 2,7 měsíce, 4 měsíce a 4,2 měsíce, resp. 18,2 měsíce, 25,5 měsíce a 24,7 měsíce. RR byl podobný bez ohledu na dávku okolo 20 % (opět dle RECIST kritérií). Podobně jako ve studii fáze I se však jednalo o dlouhodobé odpovědi (mediány přes 12 měsíců). 73 % pacientů mělo toxicitu všech stupňů (únava, vyrážka, pruritus), grade 3+4 mělo jen 11 % pacientů, obávaná pneumonitida se vyskytla jen u 5–7 % pacientů (vše grade 1 nebo 2) (11). Ve studii III. fáze pak došlo ke srovnání nivolumabu (dávka 3 mg/kg á 2 týdny) a everolimu. Do studie bylo zařazeno 821 pacientů, 72 % pacientů mělo studiový lék

v rámci druhé linie paliativní cílené léčby (po tyrozinkinázových inhibitorech), 28 % pacientů pak v rámci 3. linie cílené paliativní léčby. RR u nivolumabu byl 25%, u everolimu pak 5%, stabilizace onemocnění (SD) byla dosažena u 34 % pacientů s nivolumabem a u 55 % pacientů s everolimem. Mediány PFS, resp. OS byly u nivolumabu a everolimu 4,6 měsíce a 4,4 měsíce, resp. 25 měsíců a 19,6 měsíců ($p = 0,002$). Ve studii nebyla zaznamenána grade 5 toxicita, grade 3+4 mělo 19 % pacientů s nivolumabem a 37 % pacientů s everolimem. Pacienti s nivolumabem, kteří ve studii dosáhli kompletní remise (CR) či PR onemocnění, měli medián trvání odpovědi 23 měsíců, u pacientů s everolimem to bylo 13,7 měsíce (12). Na základě těchto dat FDA v listopadu 2015 a EMA v březnu 2016 schválily nivolumab k použití pro pacienty s mRCC po selhání léčby inhibitory angiogeneze. Na tomto místě je nutné zmínit několik nejasností. Do dnešní doby není prediktor této vysoce nákladné terapie (exprese PD-L1 v nádorové tkáni zatím přináší rozporuplné výsledky – různé metody, různé cut-off, atd.), dále není jisté bez zajímavosti, že v registrační studii s nivolumabem (prokázány rozdíly v OS, ne v PFS) dostávalo 26 % pacientů (105 pacientů) po selhání nivolumabu everolimus, zatímco po selhání everolimu dostalo nivolumab jen 7 pacientů. Ukazuje se též, že rozdíly v mediánech OS jsou méně výrazné u dobré prognostické skupiny pacientů, než u střední a špatné prognostické skupiny (dle Henga) a konečně předlčenosť pacientů má zřejmě také svojí roli (medián OS u pacientů s nivolumabem po sunitinibu byl 23,6 měsíce, po pazopanibu pak nebyl zatím dosažen) (13). V roce 2014 byly publikovány předběžné výsledky studie fáze I, nivolumab se zde kombinoval s pazopanibem, nebo sunitinibem. RR u kombinace nivolumabu a pazopanibu, resp. nivolumabu a sunitinibu byl 45 %, resp. 52 %. Pravděpodobnosti přežití bez progresu onemocnění ve 24 týdnech pak byly 55 %, resp. 78 %. Grade 3+4 toxicita se vyskytla u 60 %, resp. 73 % pacientů (hepatotoxicita, dysmínerálie, arteriální hypertenze) (14). Design této studie je podobný se studií CHECKMATE 016, jejíž částečné výsledky byly zmíněny u části věnující se ipilimumabu (viz výše, 8) – v této studii se nivolumab také kombinuje s pazopanibem nebo sunitinibem, rozdíl je jen v tom, že v dalším rameni je ještě možnost kombinace nivolumabu a ipilimumabu (NCT01472081).

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti PD-1. V současné době probíhají studie fáze I, II a III u pacientů s mRCC, ať už v monoterapii či v kombinaci pembrolizumabu s jinými protinádorovými léky (pazopanib, axitinib, bevacizumab a jiné) (NCT02348008, NCT02014636, NCT02133742). Na výsledky těchto studií si však musíme ještě počkat.

Atezolizumab je taktéž humanizovaná protilátka, ale na rozdíl od pembrolizumabu proti PD-L1. Do studie fáze I bylo zařazeno celkem 70 pacientů s mRCC (24 pacientů nepředléčených inhibitory VEGF, 38 pacientů po selhání první linie léčby VEGFi a zbytek pacientů mělo ≥ 2 linie léčby), 7 z nich mělo neshvětloubněný RCC. Mediány PFS a OS byly 5,6 měsíce a 28,9 měsíce. Zajímavé bylo, že pacienti s neshvětloubněným RCC měli RR 0%, u ostatních pacientů pak byl RR 15%. Při subanalýze bylo zjištěno, že pacienti se světloubněným RCC grade 4 dle Fuhrmanové měli RR 25% a se sarkomatoidními rysy pak 33%. Pravděpodobnosti jedno a dvouletého celkového přežití byly 81% a 58%. Expres PD-L1 (v nádorové tkáni a/nebo imunitních buňkách) zatím nepřinesla jednoznačné výsledky ve vztahu k přežití pacientů (i když RR byl vyšší ve skupině s expresí PD-L1) (15). I u této molekuly nyní probíhají jak studie fáze II (monoterapie či v kombinaci s bevacizumabem nebo sunitinibem – NCT01984242), tak i fáze III – zde v kombinaci s bevacizumabem (NCT02420821).

Vakcíny

Použití vakcín v léčbě onkologických pacientů má dlouhou historii, monoterapie vakcínami však zatím nepřinesla u pacientů s mRCC přesvědčivé výsledky, proto se nyní zkouší jejich kombinace s jinou léčbou (tyrozinkinázové inhibitory a jiné). Z mnoha zkoušených vakcín zmíníme IMA901 a AGS-003. IMA901 je složena z devíti peptidů asociovaných s tumorem prezentovaných s HLA I. třídy (human leukocyte antigen) a jednoho peptidu prezentované-

ho s II. třídy (HLA tumor-associated peptides; TUMAP's). TUMAP's jsou proteiny nacházející se na povrchu nádorových buněk, na povrchu nenádorových buněk se vyskytují vzácně. Pokud jsou TUMAP's prezentovány společně s HLA I. třídy dochází k aktivaci především CD8+ cytotoxických T lymfocytů, při přítomnosti HLA II. třídy jsou pak aktivovány více CD4+ T helpéry. Použití IMA901 se jevílo velmi nadějně ve studiích fáze I a II (16). Ve studii fáze III se podávala tato vakcína společně s GM-CSF (granulocytární a makrofágy stimulující faktor, GM-CSF) a sunitinibem nepředléčeným pacientům s mRCC, v druhém rameni pacienti dostávali samotný sunitinib. Primárním cílem studie bylo OS. Medián OS nebyl v rameni se sunitinibem dosažen během follow-up, v kombinaci to bylo 33,1 měsíce. Tato studie tedy neprokázala benefit vakcíny na OS v kombinaci se sunitinibem. Při subanalýze studie byly mediány OS v obou ramenech u pacientů v dobré prognostické skupině srovnatelné, ve střední skupině však byla monoterapie sunitinibem účinnější, mediány PFS byly obdobné (okolo 15 měsíců) (17). AGS-003 představuje jiný typ vakcíny, jedná se o dendritické buňky pacienta získané leukafarézou do nichž se ex vivo inkorporují nádorové RNA (z pacientova nádoru) a syntetická RNA ligandu CD40. Pokud se tato vakcína intradermálně aplikuje, dochází k prezentaci pacientových nádorově specifických antigenů v asociaci s HLA I. třídy T lymfocytům ve spádové lymfatické uzlině, CD40 ligandy pak vazbou na receptory na povrchu CD8+ lymfocytů indukují produkci IL-12, který optimalizuje imunitní reakci. Ve studii fáze II dostávali tuto vakcínu v kombinaci se sunitinibem nepředléčení pacienti s mRCC (celkem 21) ve střední nebo špatné prognostické skupině (dle MSKCC 2002 či Henga 2009). V celé skupině pacientů byla PR dosažena u 43 % pacientů, kontrola onemocnění u 62 % z nich, mediány PFS a OS pak byly 11,2 měsíce a 30,2 měsíce. Mediány PFS ve špatné a střední prognostické skupině dle

Henga byly 5,8 měsíce a 19,4 měsíce, mediány OS byly pak odhadnuty na 9,1 měsíce a 61,9 měsíce. Zajímavé bylo, že 52 % (11 z 21 celkem) pacientů žilo déle než 30 měsíců, 33 % (7 pacientů) bylo na živu více než 4,5 roku po registraci studie (18). S napětím očekáváme studii fáze III – ADAPT, zde je kombinován sunitinib se AGS-003 vs. samotný sunitinib. Primárním cílem studie je OS, sekundárními cíly jsou PFS, RR a toxicita, studie již je uzavřena pro dostatečný nábor pacientů (NCT01582672).

Závěr

Metastatický renální karcinom je onemocnění stále nevyléčitelné, po éře tyrozinkinázových a mTOR inhibitorů nyní dochází k renezanci imunoterapie. Ta při kombinaci či sekvenčním podání se stávající cílenou terapií přináší další prodloužení celkového přežívání pacientů. Cílená léčba však bude i nadále základní léčebnou metodou. Jsou vyvíjeny nové tyrozinkinázové inhibitory, zajímavé výsledky přichází např. ze studie METEOR s cabozantinibem nebo ze studie s lenvatinibem (NCT01136733). V současné době se mediány OS pacientů s mRCC ve vyspělých zemích pohybují od 26 do 32 měsíců, není však výjimkou ani údaj o 45–60 měsících z prospektivních nebo retrospektivních studií u vybraných skupin pacientů. Jsme tedy svědky přeměny tohoto onemocnění s krátkou dobou přežívání na onemocnění chronické. S prodlužující se dobou přežití je nutné dbát také na kvalitu života nemocných. Limitující je též vysoká cena imunoterapie, která do značné míry omezuje širší používání této léčby. V budoucnosti lze očekávat další výzkum především v podrobnějším patologickém vyšetřování typů nádorů s ohledem na genotypy RCC.

Podpořeno grantem:

Podpořeno z programového projektu

Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–34678A.

Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

LITERATURA

- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014; 25(Suppl 3): iii49–56.
- Vogelzang NJ, Priest ER, Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year followup. J Urol. 1992; 148(4): 1247–1248.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JL, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous in-

terleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2005; 23(1): 133–141.

- 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.
- Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of

the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol. 2004; 22(7): 1188–1194.

- Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. Curr Opin Immunol. 2014; 27: 16–25.
- Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. J Immunother. 2007; 30(8): 825–830.

8. Hammers H, Plimack ER, Infante JR, et al. Expanded cohort results from CheckMate 016: A phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4516).

9. Rini BI, Stein M, Shannon P, et al. Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011; 117(4): 758–767.

10. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18): 2013–2020.

11. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(13): 1430–1437.

12. 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.

13. Motzer RJ, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 phase III trial: Outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 2S; abstr 498)

14. Amin A, Plimack ER, Infante JR, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 5010).

15. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity,

and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(8): 833–842.

16. Kirner A, Mayer-Mokler A, Reinhardt C. IMA901: a multi-peptide cancer vaccine for treatment of renal cell cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(11): 3179–3189.

17. Rini B, Stenzl A, Zdrojowy R, et al. Results from an open-label, randomized, controlled phase 3 study investigating IMA901 multi-peptide cancer vaccine in patients receiving sunitinib as first-line therapy for advanced/metastatic RCC. 2015 European Cancer Congress. Abstract 17LBA. Presented September 27, 2015.

18. Amin A, Dudek AZ, Logan TF, et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 2 study results. *J Immunother Cancer*. 2015; 3: 14.

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

Onkologie 2016; 10(6): 251–255

Renální karcinom a imunoterapie

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha

Imunoterapie zažívá v posledních letech renesanci a přispívá tím k významnému pokroku v klinické onkologii. Medikamentózní léčba zlepšuje přežití u velké řady nádorových onemocnění. Zatímco cytotoxická léčba velice „hrubě“ zasahuje populaci metabolicky aktivních, dělících se buněk, a je spojena s ovlivněním i buněk nenádorových s množstvím nežádoucích účinků, ostatní možnosti farmakoterapie jsou přece jen cílenější. U hormonálně dependentních nádorů (ZN prsu a prostaty) využívá jejich hormonální závislosti. V posledních 20 letech se objevila řada přípravků cílených na nádorovou transformaci a její ovlivnění. Svým působením zasahují cíleně do molekulárních mechanismů konkrétního nádoru, obvykle však s limitovanou dobou odpovědi. I cílená léčba a hormonoterapie vedou k nežádoucím účinkům, jejich spektrum je odlišné od cytotoxické léčby.

Imunoterapie začala být využívána k léčbě nádorových onemocnění již v 18. století, při neznalosti souvislostí však nebyla efektivní a byla ztracena. Od 80. let minulého století využíváme v urologii BCG vakcínu. Změnu léčebných možností u některých typů nádorů přineslo zařazení cytokinů v 90. letech minulého století, jejich význam je dnes spíše okrajový. V posledních necelých deseti letech s příchodem monoklonálních protilátek však zažívá imunoterapie obrovský boom. Léčebně tak dokážeme dlouhodobě ovlivnit onemocnění, u kterých byly naše možnosti dříve vyčerpány (metastatický melanoblastom, mRCC, zhoubný nádor plic, močového měchýře a dalších) a jistě se bude jejich spektrum dále rozšiřovat. Léčivé přípravky na bázi monoklonálních protilátek zasahují regulační mechanismy odpovědi, mohou působit synergicky s protinádorovou cytotoxickou léčbou.

Renální karcinom je jednou z diagnóz, kde jsou k dispozici relativně dlouhodobé výsledky s podáním imunoterapie. Část nemocných dlouhodobě odpovídá na podání přípravků, bohužel zatím neznáme a nemáme k dispozici prediktivní biomarkery, které by nám umožnily předpovědět odpověď. Mění se opět významně spektrum nežádoucích účinků, se kterými můžeme při podávání imunoterapie počítat. Cena přípravků je zatím značná, ovšem pro selektovanou skupinu pacientů znamená šanci na dlouhodobé přežití. O to více budeme hledat odpověď, kdy a pro koho bude léčba optimální.

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha

Karlovo náměstí 3, 120 00 Praha 2

matouskova@urocentrum.cz