

T-lymfocytárním antigenům 4 (CTLA-4), tzv. checkpoint inhibitory (7).

Jaký je mechanismus účinku inhibitorů kontrolního bodu? Imunitní T-lymfocyty mají schopnost usmrtit nádorovou buňku, na jejíž povrchový antigen se navážou. T-lymfocyt má na povrchu receptory, které regulují jeho činnost. Tyto receptory se proto též nazývají kontrolní body imunitní reakce. Klíčovým regulátorem je antigen PD-1, který aktivitou dokáže inaktivovat T-lymfocyt. Některé nádory exprimují na povrchu buněk antigen PD-L1 nebo PD-L2. Pokud se na takovou buňku naváže T-lymfocyt, dojde k vazbě antigenů PD-L1/PD-L2 na receptor PD-1, což vede k inaktivaci T-lymfocytu. Nádorová buňka se tak dokáže bránit před zničením. Checkpoint inhibitory se vážou na receptor PD-1 na T-lymfocytu, tím znemožní vazbu receptoru na povrchu nádorové buňky a znemožní tak inaktivaci T-lymfocytu, který je pak schopen nádorovou buňku zničit (8).

Zástupce skupiny využívaných protilátek proti CTLA 4 je *ipilimumab*, protilátka proti PD-1 pak zastupují *nivolumab* a *pembrolizumab* a protilátka proti ligandu PD-L1 jsou *atezolizumab* s *avelumabem*. Využívají se jak kombinace dvou checkpoint inhibitorů, tak imunoterapie v kombinaci s TKI zmíněnými výše. Imunoterapii lze využít v managementu lokálního/lokoregionálního onemocnění ve formě adjuvantní terapie (9). Do současnosti byl prokázán klinický přínos adjuvantní léčby za využití pembrolizumabu, což dokazuje studie KEYNOTE-564. Do studie bylo možné zařadit pacienty s RCC s vysokým rizikem recidivy onemocnění, bez předchozí léčby a po chirurgickém zákroku. Bylo možné zařadit i pacienty po metastazektomii, u nichž se ve studii prokázal největší benefit. V České republice je adjuvantní léčba pembrolizumabem hrazena od 1. 6. 2023 (10). Překvapením je neprokázaný benefit v adjuvanci u kombinované imunoterapie ipilimumab plus nivolumab ve studii CHECKMATE 914. Kladných výsledků nedosáhla ani studie IMmotion010 s atezolizumabem (11). A úspěšné nebyly ani studie s TKI inhibitory, studie PROTECT s pazopanibem a studie S-TRAC se sunitinibem (12, 13).

Imunoterapie je zlatým standardem léčby metastatického onemocnění ve všech liniích, především v kombinaci s TKI, nebo jako kombinace dvou checkpoint inhibitorů (9). Ke zvolení vhodné terapie se využívá prognostický

model IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), který obsahuje šest položek (Tab. 1). Dále se zohledňují symptomy související s onemocněním a komorbidity pacienta (15).

Lze využít tyto kombinace: pembrolizumab plus axitinib nebo lenvatinib, nivolumab plus kabozantinib, ipilimumab plus nivolumab či axitinib plus avelumab.

U pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty na léčbu kombinovanou imunoterapií, je na řadě antiangiogenní terapie TKI, která obsahuje inhibitor VEGFR. Lze využít imunoterapii i jako monoterapii, a to nivolumab ve vyšších liniích po předléčení TKI (18). V první linii u pacientů s mRCC v dobré prognostické skupině je v České republice ze zdravotního pojištění hrazena kombinace axitinib plus avelumab, ve střední a špatné prognostické skupině je to pak ipilimumab plus nivolumab a pembrolizumab plus lenvatinib. U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie (15).

Pembrolizumab v adjuvanci ve studii KEYNOTE-564

Ve studii KEYNOTE-564 se testovala účinnost pembrolizumabu v randomizované stu-

Tab. 1. Skórovací systém dle IMDC z roku 2009 (14)

■ hemoglobin < dolní hranice normy
■ korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
■ Karnofsky index ≤ 70 %
■ interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
■ neutrofile nad horní limit normy
■ trombocytóza nad horní limit normy
Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

dii fáze III KEYNOTE-564 u pacientů s RCC se zvýšeným rizikem recidivy onemocnění. Jednalo se o randomizovanou studii, do které bylo zařazeno 994 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě pembrolizumabem (v dávce 200 mg každé 3 týdny) nebo placebem. Primárním cílem studie byla doba do progresu onemocnění (disease free survival = DFS). Do studie byli zařazeni pacienti s lokalizovaným RCC po radikální nefrektomii nebo po nefrektomii s metastazektomií. Pacienti byli kategorizováni jako středně vysoké riziko (pT2 G4 nebo sarkomatoidní diferenciace; pT3 N0 M0 jakýkoliv G) a vysoké riziko recidivy onemocnění (pT4 N0M0 jakýkoliv grade; jakýkoliv T N+ M0 jakýkoliv G; M1 po radikální resekci oligometastatického onemocnění do

Obr. 1. Léčebný algoritmus u pokročilého nádoru ledviny v první linii (15)

