

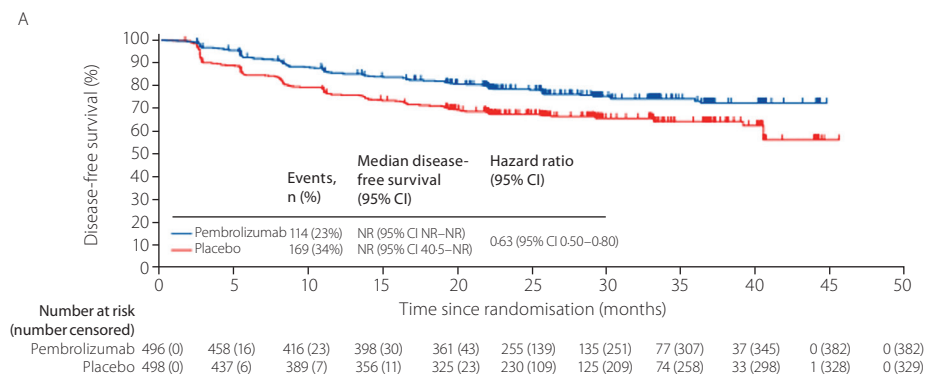
1 roku od nefrektomie). Výsledkem primární analýzy studie bylo statisticky signifikantní prodloužení DFS ve prospěch pembrolizumabu vs. placebo (hazard ratio [HR] 0,68 [95% CI 0,53–0,87];  $p = 0,002$ ) (16). V rámci následující analýzy při follow-up delším o 6 měsíců se potvrdily předchozí výsledky (HR 0,63 [95% CI 0,50–0,80]). Medián OS nebyl dosažen v rámci žádného z ramen, při 30měsíčním sledování přeživalo v rameni pacientů léčených pembrolizumabem 95,7 % (95% CI 93,3–97,2) nemocných a 91,4 % (88,3–93,7) v rameni s placebem. Rozdíl nebyl statisticky signifikantní (17).

Na základě výsledků klinické studie KEYNOTE-564, ESMO Guidelines, MK ČOS k adjuvantní léčbě RCC zástupci České urologické společnosti a České onkologické společnosti vydali společné stanovisko k referování pacientů a možnosti adjuvantního podání imunoterapie pembrolizumabem. Závěrem je doporučení referovat pacienty s renálním karcinomem od pT2 G4 N0 M0 do Komplexních onkologických center k individuálnímu zhodnocení v rámci multi-disciplinárního týmu a zahájit v indikovaných případech adjuvantní léčbu.

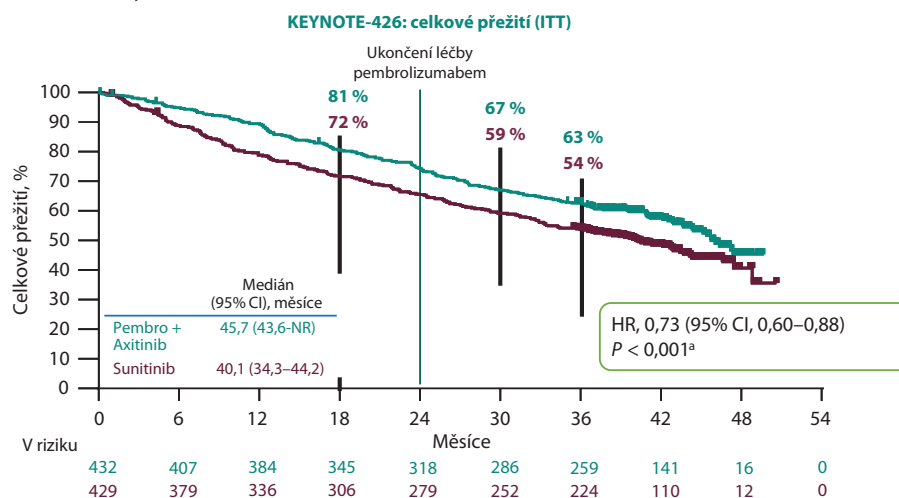
### Nivolumab v monoterapii ve studii CHECKMATE 025

Jedná se o plně humánní inhibitor imunitního kontrolního bodu imunoglobulinu G4 PD-1. Nivolumab byl nejprve registrován v monoterapii u pokročilého RCC, o něco později v kombinaci s ipilimumabem a či kabozantinibem. Třetí fáze studie CHECKMATE 025 porovnávala účinnost nivolumabu vs. everolimu u pacientů s pokročilým RCC, kteří byli dříve léčeni antiangiogenní terapií. Pacienti byli randomizováni k léčbě nivolumabem (3 mg/kg každé 2 týdny) nebo everolimem (10 mg jednou denně) až do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (OS). Sekundárním parametrem bylo přežití bez progresu (PFS). Medián celkového přežití byl 25,0 měsíců ve skupině s nivolumabem a 19,6 měsíců ve skupině s everolimem. U pacientů s dříve léčeným pokročilým renálním karcinomem bylo celkové přežití delší ve skupině s nivolumabem. Medián přežití bez progresu byl 4,6 měsíce ve skupině s nivolumabem a 4,4 měsíce ve skupině s everolimem, což také hraje ve prospěch nivolumabu (19).

**Obr. 2.** Analýza disease-free survival ve studii KEYNOTE-564 (17)



**Obr. 3.** Mediány OS ve studii KEYNOTE-426 (21)



### Pembrolizumab + axitinib ve studii KEYNOTE-426

Jedná se o kombinaci látky, která se váže na receptor PD-1 na T-lymfocytu a inhibitoru receptorové tyrosinkinázy VEGF. Pembrolizumab se podává intravenózně v intervalu á 3 týdny v dávce 200 mg, axitinib pak ve formě perorálních tablet 5 mg dvakrát za den. Účinnost kombinace lze doložit studií KEYNOTE-426 (pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib). Sunitinib hraje v těchto studiích, testujících účinnost kombinace imunoterapie + TKI, významnou roli komparátoru, jakožto v té době respektovaný standard léčby. V případě KEYNOTE-426 se jedná o randomizovanou studii fáze III pro nepředléčené pacienty v 1. linii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího RCC. Hlavními zkoumanými parametry bylo PFS a OS. Oba tyto parametry hrají ve prospěch kombinované léčby vs. monoterapie sunitinibem. Mediány OS byly u kombinace 45,7 měsíce vs. 40,1 měsíce u monoterapie (HR 0,73, 95% CI: 0,60–0,88) (Obr. 3). Pravděpodobnosti 42měsíčního OS byly 57,5 % vs. 48,5 % a PFS byly 25,1 % vs. 10,6 %.

Rozdíly v PFS (15,7 měsíce vs. 11,1 měsíce) a OS byly statisticky významné ve střední/špatné prognostické skupině, ne však již v dobré prognostické skupině dle IMDC (20, 21).

### Nivolumab plus kabozantinib ve studii CHECKMATE 9ER

Jde o inhibitor PD-1 kontrolního bodu v kombinaci s inhibitorem receptorové tyrosinkinázy VEGF. Tato kombinace je zkoušena v randomizované studii fáze III CHECKMATE 9ER (kabozantinib plus nivolumab vs. sunitinib) u dříve neléčeného pokročilého nebo metastazujícího RCC. Dávky léčiv jsou u nivolumabu 240 mg á 2 týdny, u kabozantinibu 40 mg denně vs. u sunitinibu dávka 50 mg, režim 4 + 2. Výsledkem studie bylo PFS ve prospěch kombinované terapie kabozantinib plus nivolumab, a to 16,59 měsíců vs. 8,31 měsíců. Pravděpodobnosti 12měsíčního přežití byly 85,7 %, resp. 75,6 % (HR 0,6; CI 98,89%, 0,40–0,89;  $p = 0,001$ ) (Obr. 4). ORR (overall response rate, celková četnost odpovědí) byly 55,7 % vs. 27,1 %, z toho celková remise (CR)