

Metastazující karcinom ledviny – současné možnosti léčby

Petr Beneš

Onkologická klinika, FN Olomouc

Maligní onemocnění ledvin tvoří asi 2–3 % ze všech maligních onemocnění a jejich incidence je v České republice nejvyšší v celosvětovém měřítku. Léčba karcinomů ledviny závisí na klinickém stadiu a celkovém stavu nemocného. Stále zůstává jako základ léčby pacientů s metastatickým karcinomem ledviny chirurgická léčba – nefrektomie. Současné možnosti systémové léčby nemocných s metastatickým onemocněním spočívají v aplikaci molekulární biologické léčby. Používají se tyrozinkinázové inhibitory VEGF receptoru (sorafenib, sunitinib), jako slibné se jeví monoklonální protilátky VEGF (bevacizumab) či inhibitory mTOR kinázy (temsirolimus, everolimus) a další látky.

Klíčová slova: karcinom ledviny, metastáza, nefrektomie, inhibitory tyrozinkinázy, monoklonální protilátky, inhibitory mTOR kinázy.

Metastasizing of kidney carcinoma – current treatment possibilities

Malignant disease of the kidneys represents about 2–3 % of all malignant diseases and their incidence in the Czech Republic is the highest worldwide. Treatment of kidney carcinoma depends on its clinical stage and the patient's overall condition. Surgical treatment – nephrectomy – still is a basis for treating patients with a metastatic carcinoma of the kidneys. Current possibilities of systemic treatment of patients with a metastatic disease lie in applying molecular biological treatment. Tyrosinkinase inhibitors VEGF of the receptor (sorafenib, sunitinib) are used, monoclonal antibodies VEGF (bevacizumab) or mTOR kinase inhibitors (temsirolim, everolim) and other agents are promising.

Key words: kidney carcinoma, metastasis, nephrectomy, tyrokinase inhibitors, monoclonal antibodies, mTOR kinase inhibitors.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(1): 38–46

Úvod

Karcinom ledviny tvoří přibližně 2–3 % všech solidních nádorů dospělé populace. Podle dostupných údajů se každý rok diagnostikuje kolem 30 000 nádorů v USA a 20 000 v Evropské unii (1, 2). Muži jsou postiženi přibližně dvakrát častěji než ženy, ale někdy se uvádí poměr 3:2 (3). Nádor se nejčastěji vyskytuje ve věkové skupině 50–70 let.

Výskyt většiny karcinomů ledviny je sporadický, jen asi u 4 % je výskyt familiární. U jedné třetiny nemocných bývá již v době diagnózy zjištěno metastatické onemocnění a u více než poloviny nemocných, u kterých byl v době diagnózy zjištěn lokalizovaný nádor (tzn. bez vzdálených metastáz), je v dalším období zjištěna progresse. Z tohoto důvodu je karcinom ledviny nejletálnějším urologickým maligním onemocněním. Více než 40 % nemocných na něj zemře, zatímco na karcinom močového měchýře nebo prostaty umírá jenom 20 % nemocných (3).

RCC (renal cell carcinoma) se histologicky rozděluje na 5 hlavních typů nádoru:

■ světlobuněčný	75%	Gen VHL
■ papilární typ 1	5%	Met
■ papilární typ 2	10%	FH
■ chromofobní	5%	BHD
■ onkocytom	5%	BHD

Onemocnění je spojeno s chromozomálními abnormalitami. Delece krátkého raménka třetího chromozomu se vyskytuje u karcinomu ledviny sdruženého s von Hippelovou-Lindauovou chorobou. Nejméně u 60 % těchto nádorů je inaktivován von Hippelův-Lindauův (VHL) tumor supresorový gen (4). Von Hippelova-Lindauova (VHL) choroba je hereditární nádorový syndrom, který má úzký vztah k patogenezi zhoubných nádorů ledvin. Nemocní s VHL chorobou mají zvýšené riziko onemocnění různými typy nádorů včetně konvenčního karcinomu ledviny (5). Tumor supresorový VHL gen lokalizovaný na chromozomu 3p25 byl popsán v roce 1980. VHL gen zodpovídá za syntézu VHL proteinu (pVHL), který je kritickou komponentou buněčné signální cesty zajišťující dostupnost kyslíku pro genovou expresi regulovanou transkripčním faktorem HIF (hypoxií indukovaný faktor). Nejméně u 60 % světlobuněčných renálních karcinomů je VHL gen inaktivován. Buňky s inaktivním VHL genem nadměrně akumulují HIF při normální tenzi kyslíku a dochází ke zvýšené expresi genů regulovaných HIF včetně genů kódujících angiogenní faktory. Zvýšení HIF aktivity působí zvýšení exprese VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor), PDGF (destičkový růstový faktor) a TGF (transformující růstový faktor). VEGF

stimuluje růst nových cév, PDGF stimuluje růst pericytů, které podporují vývoj nových cév. TGF může stimulovat nádorový růst.

Incidence

Incidence karcinomu ledviny se v posledních 30 letech zvýšila o 23–70 %. Toto zvýšení je dáno především díky rozšíření nových diagnostických metod, zejména ultrazvuku a výpočetní tomografie (6).

V incidenci nádorů ledviny zaujímá ČR 1. místo.

Hrubá incidence („crude rate“) vyjadřuje podíl počtu onemocnění bez vymezení věkové skupiny k celkové populaci. Udává se na 100 tisíc obyvatel. Přímou standardizovanou incidence („age standardized rate“) umožňuje porovnání incidencí různých populací s odlišnou věkovou strukturou. Základem je přepočet relativních incidencí jednotlivých věkových skupin na počty osob stejného věku zvoleného standardu (mezinárodně definovaná „Světová standardní populace“). Výsledkem je hodnota, vyjadřující teoretický počet nádorů na 100 tisíc obyvatel, pokud by jejich věkové rozložení bylo shodné (7). Česká republika zaujímá v incidenci karcinomu ledviny nelichotivé první místo na světě. V roce 2004 byla hrubá incidence 26,67 (u mužů 33,77 a u žen 19,96) a mortalita 11,48 (u mužů 14,58 a u žen 8,53).

Od roku 1980 až do poloviny devadesátých let se neustále zvyšovaly nejen počty karcinomů ledviny, ale nádorů ledvin a močovodu obecně (8). Jev, který se nazývá „rozevírající se nůžky“ mezi vzestupem počtu nových nádorů a mortalitou, znamená jednak významný pokrok v úspěšnosti komplexních léčebných postupů, především ale vzrůstající záchyt jejich časnějších, radikálně léčitelných forem.

V sedmdesátých letech bylo přibližně 10 % nádorů odhaleno náhodně (9, 10). V roce 1998 těchto raných stadií bylo již 61 % (11). Incidence karcinomu ledviny se zvyšuje v Severní Americe a severní Evropě, ale ne v ostatních oblastech ve světě (12). Je potěšující, že se poměrně snížil počet pokročilých nádorů proti nádorům lokalizovaným, ale absolutně počet pokročilých nádorů, včetně těch s regionálním šířením nebo vzdálenými metastázami, stabilně vzrůstá u mužů i žen, což vede k negativnímu ovlivnění míry mortality.

Mortalita

Incidence a mortalita na karcinom ledviny se ve světě neustále zvyšují. Trvale rostoucí mortalita se týká obou pohlaví a všech etnických skupin (12). Mortalita na karcinom ledviny by pravděpodobně byla dokonce ještě vyšší, kdyby nebylo trendu směřujícího k vyšší detekci počátečních stadií nádorů (12). Vývoj mortality v posledních dvaceti letech napovídá, že mohlo dojít k biologickým změnám v karcinomu ledviny, které vedou k jeho současné vyšší agresivitě. Přes zvýšení ročního počtu pokročilých nádorů se incidence všech stadií zvýšila v tomto období 3krát více než mortalita. V souvislosti s tím se také ve všech případech zdvojnásobilo pětileté přežití z 34 % v roce 1954 na 62 % v roce 1996 (13). Zlepšení přežití na konci šedesátých a v sedmdesátých letech velmi pravděpodobně způsobilo zavedení modifikace operačního přístupu k nefrektomii definované Robsonem (14). Zvýšený výskyt menších incidentálních nádorů zjištěných náhodně pomocí ultrasonografie (USG), výpočetní tomografie (CT) nebo magnetické rezonance (MR) se odrazil ve zlepšení přežití v průběhu osmdesátých let (12).

Metastazující karcinom ledviny má extrémně špatnou prognózu, pětileté přežití se pohybuje pod 10 % (15). Léčba nemocných s lokálně pokročilým nádorem, vzhledem k jeho chema radiorezistenci, je proto velmi obtížná.

Chirurgická léčba

Diskutovanou otázkou při léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem ledviny by mohlo

být, zda provést nefrektomii před aplikací onkologické léčby. Mortalita spojená s nefrektomií se pohybuje mezi 2–11 %. Zhoršení zdravotního stavu po nefrektomii může vést také k tomu, že u některých pacientů pak již nelze imunoterapii podat (16). Řada retrospektivně provedených studií s IL-2 prokazuje, že pacienti, kteří podstoupili nefrektomii před imunoterapií, mají delší přežití i prognózu. V roce 2000 zveřejněná studie SWOG hodnotila význam nefrektomie před podáním imunoterapie (17). V letech 1991–1998 bylo 246 pacientů v dobrém celkovém stavu randomizováno na dvě skupiny. První skupina byla léčena pouze IFN-alfa-2b, pacientům ve druhé skupině byla provedena nefrektomie a poté aplikován IFN-alfa-2b. V době vyhodnocení výsledků žilo již pouze 23 pacientů se střední dobou sledování 187 dní. Statisticky byl zjištěn významný rozdíl ve prospěch skupiny, které byla provedena nefrektomie (střední přežití 12,5 měsíce oproti 8,1 měsíce). Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn rozdíl v odpovědi na léčbu IFN-alfa. Zdá se tedy, že u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny v dobrém celkovém stavu má nefrektomie pozitivní význam. Načasování nefrektomie v době biologické léčby je předmětem aktuálně probíhajících klinických studií.

Odstranění solitárních metastáz karcinomu ledviny vede prodloužení celkového přežití. Retrospektivní analýza provedená u 278 pacientů s recidivujícím onemocněním léčených chirurgickým odstraněním metastáz zjistila následující příznivé faktory pětiletého přežití: doba bez recidivy onemocnění delší než 12 měsíců, pouze jedna solitární metastáza a věk nižší než 60 let. Mezi pacienty s 94 solitárními metastázemi měly plicní metastázy lepší prognózu než metastázy mozkové (18). Pacienti, kteří měli solitární metastázu již v době stanovení diagnózy, měli horší prognózu než pacienti, u kterých se metastáza vyvinula až v době sledování.

Imunoterapie

V úvahu přichází použití IL-2 a interferon alfa.

IL-2 nemá přímý inhibiční efekt na růst buněk karcinomu ledviny, ale jeho účinek je zprostředkován aktivací buněk lymfatického systému. Prvotní studie zjistily, že infuzní aplikace vysokých dávek IL-2 s autologními lymfocyty (lymfokiny aktivované killer lymfocyty) mohou mít až 30 % odpověď na léčbu. Randomizované studie však později přidatný efekt autologních lymfocytů neprokázaly (19). Multicentrická studie s 250 pacienty léčenými vysokými intravenózními dávkami IL-2 zjistila

kompletní odpověď na léčbu u 4 % a parciální remise byla dosažena u 8 % pacientů. Bylo prokázáno, že odpověď na terapii je závislá na celkovém stavu pacienta. Toxicita spojená s vysokou dávkou IL-2 je způsobena zvýšenou vaskulární permeabilitou a incidence mortality v souvislosti s léčbou je 4 % (20). Z tohoto důvodu může být tato terapie doporučována pouze nemocným s normálními kardiopulmonálními a renálními funkcemi. Nebyl prokázán žádný přínos terapie IL-2 ve vysokých dávkách oproti režimům, aplikujícím tento preparát v dávkách nízkých. V 10 studiích provedených s vysoce dávkovaným IL-2 na celkovém počtu 537 pacientů byla zjištěna objektivní odpověď na léčbu v 19 %, střední doba trvání této odpovědi byla 22 měsíců. V 6 studiích s nížce dávkovaným IL-2 (součet činil 104 pacientů) byla zjištěna celková odpověď na léčbu u 20 % pacientů (21). Definice nízké dávky IL-2 se v různých studiích značně liší a za vysokou dávku IL-2 se považuje bolusové i. v. podání oproti subkutánní aplikaci.

Dalším lékem používaným v terapii metastatického karcinomu ledviny je interferon alfa, který prokazuje odpověď na léčbu u 10–20 % pacientů. Ve studii s 1 042 pacienty léčenými IFN-alfa byla zjištěna celková odpověď na léčbu ve 12 % případů (22). Vhodnou dávkou IFN-alfa s maximálním efektem a nízkou toxicitou se zdá být dávkování 5–20 × 10⁶ MU/den (23).

Dále byla snaha zlepšit efekt INF-alfa pomocí kombinační terapie s jinými preparáty. Fáze II klinické studie hodnotící terapii IFN-alfa v kombinaci s perorálně podávanými retinoidy prokázala 30 % odpověď na léčbu (24). Pokračující fáze III randomizovala 284 pacientů do dvou skupin, užívajících buď IFN-alfa, nebo IFN-alfa s retinoidy. Zde byla prokázána pouze 11 % odpověď na léčbu u pacientů s kombinací preparátů a 6 % odpověď u pacientů na monoterapii (25). Nebyl zjištěn významný rozdíl v množství odpovědí na léčbu, doby do progresu ani přežití. Pacienti léčení retinoidy však zaznamenali delší trvání odpovědi na léčbu (33 oproti 22 měsícům), a proto by aplikace protinádorového efektu IFN-alfa.

Řada studií se rovněž pokoušela zlepšit a rozšířit množství odpovědí na léčbu pomocí trojkombinace IL-2, 5-fluorouracilu a IFN-alfa. Atzpodienova studie, která byla publikována v roce 2002, zahrnuje 443 pacientů, kompletní remise byla u 37 (8,4 %) pacientů, parciální remise u 89 (20,1 %) pacientů, stabilizace onemocnění u 157 (35,4 %), progresu onemocnění u 160 (36,1 %) pacientů (26).

Adjuvantní imunoterapie

Pro adjuvantně podávaný IFN u pacientů po nefrektomii s vysokým rizikem vzniku recidivy onemocnění (např. invaze dolní duté žíly, regionální lymfatické metastázy) nebyl prokázán pozitivní výsledek ve smyslu delšího přežití (27). V současné době není adjuvantní imunoterapie po nefrektomii indikována a standardním postupem zůstává pouhé sledování pacientů.

Radioterapie

Adjuvantní radioterapie při léčbě karcinomu ledviny není vhodná, a to ani v případech, že jsou postiženy regionální lymfatické uzliny, nebo je přítomen reziduální nádor po nefrektomii. Radioterapie může být užita pouze při léčbě kostních metastáz nebo pro paliativní terapii (28).

Nové léčebné metody

Sunitinib (Sutent)

Sunitinib je považován za látku ze skupiny tzv. malých molekul. Je schopen zasahovat do charakteristických vlastností nádorové buňky a okolního stromatu a tím ovlivňovat nekontrolovaný růst nádorové buněčné populace. Jedná se především o blokádu proliferace, angiogeneze a podporu apoptózy. Za normálních okolností je buněčná proliferace regulována cestou rovnováhy mezi růstovými promotory a růstovými inhibitory. Klíčovou úlohu v přenosu stimulu z extracelulárního prostředí do intracelulárního představují tzv. receptory pro tyrozinkinázu. Nádorové buňky samy o sobě indukují mnoho vlastních růstových působků, čímž snižují svoji závislost na podnětech ze svého normálního tkáňového prostředí. Nekontrolovaná nádorová buněčná proliferace je způsobena mutací v rozličných částech receptorů tyrozinkinázy, nadměrnou stimulací extracelulární části tyrozinkinázového receptoru pro PDGF (platelet derived growth factor), receptoru pro VEGF (vascular endothelial growth factor), KIT a receptoru pro EGF (epidermal growth factor). Jako příklad antiangiogenního účinku lze uvést blokádu sunitinibem na intracelulární části receptorů pro PDGF a VEGF na pericytech a endoteliích, což vede k inhibici signálních cest způsobujících nádorovou angiogenezi.

Farmakologické vlastnosti

Farmakokinetika sunitinibu a sunitinib látku byla zkoumána na 135 zdravých dobrovolnících a 266 pacientech se solidním tumorem. Farmakokinetické údaje ze studie I. fáze pod-

porují doporučenou dávku sunitinibu 50 mg/den (29).

Z výsledků farmakokinetických studií je po perorálním podávání zdravým dobrovolníkům eliminační poločas sunitinibu a jeho primárně aktivního destylovaného metabolitu přibližně 40–60 hodin. Rovnovážné koncentrace sunitinibu a jeho primárně aktivního metabolitu je dosaženo během 10 až 14 dnů. Populační analýzy farmakokinetiky podle demografických údajů ukazují, že není potřeba úprava dávkování kvůli hmotnosti nebo celkovému stavu. Dlouhý biologický poločas eliminace sunitinibu (41–68 hodin) podporuje užití látky jedenkrát denně a základní koncentrace v plazmě zůstává nad 50 ng/ml prahové aktivity. Po perorální aplikaci sunitinibu je maximální koncentrace pozorována průměrně za 6 až 12 hodin po podané dávce. Jídlo nemělo na biologickou dostupnost sunitinibu vliv. Sunitinib je biotransformován na svůj hlavní metabolit cytochromem P-450, enzymem CYP3A4.

Sunitinib je vylučován primárně stolicí (61 %), renální eliminace látky a jejích metabolitů je přibližně 16 %.

Léčba sunitinibem u renálního karcinomu

U renálního karcinomu byly ve studiích II. fáze provedeny dvě po sobě následující (iniciální a konfirmační) otevřené, jednoramenné, multicentrické studie u pacientů s lokálně recidivujícím a/nebo metastatickým onemocněním (30, 31). Obě studie zařazovaly pacienty do druhé linie léčby po předlčení imunoterapií, v konfirmační studii bylo v zařazovacích kritériích požadováno navíc radiografické stanovení progresse onemocnění a byla nutná předchozí nefrektomie. Pacienti dostávali sunitinib v dávce 50 mg/den po dobu 28 dnů s následnou přestávkou 14 dnů. V iniciální fázi studie bylo zařazeno 63 pacientů a v konfirmační studii bylo zařazeno 106 pacientů. Primárním cílem studie II. fáze bylo stanovit procento dosažených celkových odpovědí (overall response rate – ORR). Celková odpověď je součet částečných a kompletních remisí. Obě studie vykazovaly dosažení téměř shodné objektivní odpovědi, a to i podle zhodnocení nezávislou třetí stranou (studie I: 36 %; studie II: 35 %). U dalších 29 % pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Medián trvání dosažené odpovědi byl 12,5 měsíce v iniciální studii a 10 měsíců v konfirmační studii. Z dalších významných údajů byly stanoveny medián doby do progresse onemocnění (progression-free survival – PFS) u celé léčené skupiny a celkové přežití (overall survival – OS). Medián doby

do progresse onemocnění (PFS) byl v iniciální studii 8,7 měsíce, v konfirmační studii 8,1 měsíce, pro společné údaje 8,2 měsíce. Medián OS v iniciální studii byl 16,4 měsíce. Výborné výsledky dosažené u předlčených pacientů iniciovaly uspořádání studie III. fáze. Sunitinib byl randomizovaně porovnáván s interferonem alfa (IFN-alfa) u lokálně recidivujícího či metastatického renálního karcinomu v první linii léčby. Podmínkou pro zařazení do studie byla předchozí nefrektomie, pacienti nebyli předlčeni imunoterapií ani chemoterapií. K léčbě byli pacienti ve studii randomizováni v poměru 1:1 k terapii se sunitinibem, nebo IFN-alfa. Zařazování pacientů do studie probíhalo v období od srpna 2004 do října 2005. Celkem bylo do léčby zařazeno 750 pacientů, 375 do každé skupiny. Pacienti dostávali sunitinib ve standardní dávce 50 mg perorálně jedenkrát denně bez ohledu na příjem potravy v opakovaných 6týdenních cyklech zahrnujících 4 týdny léčby a následně 2 týdny bez léčby. IFN-alfa byl podáván subkutánně inkjekčně třikrát týdně ve standardních dávkách 9 MIU. Obě léčby pokračovaly až do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo odvolání souhlasu s účastí ve studii. Primárním výsledným ukazatelem studie bylo PFS, definované jako čas od randomizace do první doložené objektivní progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny, podle toho, co nastalo jako první. Sekundární výsledné ukazatele zahrnovaly hodnocení ORR podle kritérií RECIST, OS a kvalitu života hodnocenou pacientem.

V hodnocení PFS a ORR bylo dosaženo statisticky významných výsledků. PFS jakožto primární cíl studie bylo ve větvi se sunitinibem 11 měsíců proti 5 měsícům ve větvi s IFN-alfa, což představuje rozdíl 6 měsíců ($P < 0,000001$). Při léčbě sunitinibem je PFS významně delší než při léčbě interferonem alfa a to nezávisle na počtu rizikových faktorů (u nízké, střední i vysokorizikových pacientů). ORR bylo u sunitinibu dosaženo v 47 % proti 12 % ve větvi s IFN-alfa. Ke stabilizaci onemocnění došlo u 48 % pacientů. Celkové přežití u skupiny pacientů, kteří měli jen léčbu dle protokolu (OS) v rameni se sunitinibem bylo 28 měsíců proti 14,1 měsícům v rameni s IFN-alfa, HR 0,647 (95% CI: 0,438–0,870), $P = 0,0033$ INF alfa (long-rank). Podle údajů dostupných v době hodnocení klinické studie zemřelo 49 pacientů léčených sunitinibem a 65 pacientů léčených IFN-alfa.

Při hodnocení kvality života mezi oběma léčebnými skupinami pacienti léčení sunitinibem zaznamenali významně lepší kvalitu života ($p < 0,001$) než pacienti léčení IFN-alfa (43, 44). Na základě těchto výsledků byl sunitinib regis-

trován ve 2. linii léčby pokročilého renálního karcinomu v USA i v EU, pro 1. linii léčby byl již zaregistrován v USA a v lednu 2007 i v EU a ČR.

Sorafenib (Nexavar)

Sorafenib (dříve označovaný též BAY 43-9006) patří mezi léky nové generace protinádorové léčby, tzv. cílené molekulární biologické léčby. Sorafenib má jak antiproliferační, tak antiangiogenní vlastnosti. Sorafenib je chemicky 4- (4-3- [4-chlor-3- (trifluormetyl) fenyl] ureidofenoxy-N2-metylpyridin-2-karboxamid (biaryl-urea) (32, 33). Sorafenib je účinný v léčbě metastazujícího karcinomu ledviny (histologicky konvenční světlobuněčný karcinom) po selhání léčby cytokiny (34). V ČR je dostupný pod obchodním názvem Nexavar.

Sorafenib je inhibitorem více typů proteiny-kináz (multikinázový inhibitor). Ovlivňuje proliferaci nádorových buněk a proces nádorové angiogeneze, což bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo*. Je účinný při perorálním podání. Sorafenib byl původně vyvinut jako inhibitor Raf-kinázy (C-Raf). Při dalším laboratorním testování byla prokázána jeho širší multikinázová aktivita s inhibicí dalších cílových struktur. Inhibuje kinázovou aktivitu Raf-1 a B-Raf („wild“ typ a V600E mutaci), stejně jako MEK a ERK fosforylaci v různých liniích nádorů a xenograftů.

Sorafenib působí dále inhibičně na receptorné kinázy receptorů pro endotelový růstový faktor (VEGFR) 1, 2 a 3, destičkový růstový faktor (PDGFR), c-KIT a Flt-3 (35, 36, 37, 38, 39).

Farmakologické vlastnosti

Po podání p.o. formy sorafenibu je střední biologický poločas eliminace léku mezi 25 až 48 hodinami. Vrchol plazmatické koncentrace nastává zhruba po 3 hodinách po podání. Po jídle s vyšším obsahem tuků byla zaznamenána biologická dostupnost o 29 % nižší. Sorafenib se váže v 99,5 % na plazmatické proteiny. Sorafenib je primárně biotransformován v játrech, oxidační metabolismus je zprostředkován CYP 3A4 a glukuronidace UGT 1A9. Dávkování není nutné přizpůsobovat pohlaví a věku. V klinických studiích fáze I při normálních renálních funkcích a mírném a středním renálním poškození (clearance kreatininu > 50–80 ml/min, resp. 30–50 ml/min) nebyly pozorovány změny farmakokinetiky. Farmakokinetika nebyla sledována u pacientů s těžkým renálním poškozením (< 30 ml/min) a u dialyzovaných nemocných (40).

V multicentrické, randomizované klinické studii fáze II RDT (Randomized Discontinuation Trial) byla poprvé dokumentována účinnost so-

rafenibu u metastazujícího karcinomu ledviny (41). Do této klinické studie bylo zařazeno celkem 202 nemocných. Zařazení do klinické studie nebylo přesně definováno histologickým typem choroby, ale u většiny nemocných se jednalo o konvenční karcinom ledviny. Všichni nemocní měli PS < 1 a u 56 % byla provedena nefrektomie. Většina nemocných dostala sorafenib ve druhé linii léčby (56 %) anebo třetí linii léčby (34 %). U 11 % nemocných bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi (regrese > 50 %). 36 % nemocných (s doloženou objektivní léčebnou odpovědí ≥ 25 %) pokračovalo v léčbě do progresu nebo projevu toxicity. U nemocných (n = 65) se stabilizací nemoci byla po 12 týdnech provedena druhá dvojité slepá randomizace mezi pokračováním v léčbě, nebo placebem. Všichni nemocní v rameni s placebem mohli dostat znovu sorafenib při progresi. Nemocní s progresí choroby byli ze studie vyřazeni. Po 24 týdnech 6 nemocných (18 %) ve skupině s placebem bylo bez známek progresu choroby ve srovnání s 16 pacienty (50 %) léčenými sorafenibem (p = 0,007). Delší medián doby bez progresu choroby (progression-free survival – PFS) ve skupině léčené sorafenibem (24 proti 6 týdnům, HR: 0,29; p = 0,0001) potvrdil účinek sorafenibu na stabilizaci onemocnění. Souhrnně se skupinou nemocných s doloženou objektivní regresí byl medián PFS 40 týdnů. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími projevy byl rash (62 %), palmoplantární erytrodysestézie (61 %) a únava (56 %). Klinická studie RDT prokázala účinek sorafenibu při hodnocení období bez progresu onemocnění (PFS) při přijatelné toxicitě (41).

Definitivní výsledky klinické studie fáze II u nepředléčených pacientů s metastatickým renálním karcinomem byly prezentovány na světové konferenci Americké asociace klinické onkologie ASCO v červnu 2007. PFS byl primárním cílem klinické studie porovnávající kontinuální podávání sorafenibu 400 mg 2krát denně s interferonem alfa v dávce 9 MU s.c. 3krát týdně s možností zvýšení dávky sorafenibu na 600 mg 2krát denně nebo převodem na sorafenib 400 mg p.o. při selhání interferonu. Medián PFS byl 5,7 měsíce při léčbě sorafenibem a 5,6 měsíce ve skupině léčené interferonem. Při vyhodnocení druhé části studie při selhání úvodní léčby byl medián PFS 5,3 měsíce při nasazení sorafenibu po selhání interferonu. Medián PFS při zvýšené dávce sorafenibu byl 3,6 měsíce. Zvýšení dávky sorafenibu bylo velmi dobře snášeno (42).

Tyto výsledky vedly k uskutečnění Studie TARGETs fáze III (Treatment Approaches in

Renal Cancer Global Evaluation Trial). Jednalo se o randomizovanou fázi III dvojité slepé, placebem kontrolované studie se sorafenibem, která probíhala v 117 centrech v 19 zemích (43). Do klinické studie probíhající od listopadu 2003 do března 2005 bylo zařazeno 903 nemocných s karcinomem ledviny (konvenční světlobuněčný karcinom) rezistentních ke standardní léčbě. Nemocní byli randomizováni pro podávání sorafenibu (400 mg 2krát denně p.o.) nebo placeba. 451 nemocných dostalo sorafenib a 452 placebo. Primárním cílem klinické studie byla doba přežití. První plánovaná statistická analýza s hodnocením období bez progresu onemocnění (PFS) byla provedena v lednu 2005 a prokázala statisticky signifikantní rozdíl ve prospěch sorafenibu ve srovnání s placebem. Od května 2005 bylo následně povoleno podávání sorafenibu u nemocných, kteří dostávali placebo. V lednu 2005 byl medián doby bez progresu onemocnění ve skupině se sorafenibem 5,5 měsíce a 2,8 měsíce ve skupině s placebem (HR: 0,44; 95% CI: 0,35–0,55; p < 0,01). První analýza celkové doby přežití v květnu 2005 prokázala snížení rizika úmrtí při léčbě sorafenibem ve srovnání s placebem (HR: 0,72; 95% CI: 0,54–0,94; p < 0,02). Parciální objektivní léčebné odpovědi bylo dosaženo u 10 % nemocných léčených sorafenibem (2 % při podávání placeba, p < 0,001). Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky při léčbě sorafenibem byly průjemy, rash, únava a syndrom palmoplantární dysestézie. Hypertenze a kardiální ischemie byly vzácně se objevující nežádoucí účinky vyskytující se častěji ve skupině se sorafenibem. Závěr klinické studie: ve srovnání s placebem sorafenib prodloužuje období bez progresu choroby u nemocných s pokročilým karcinomem ledviny z jasných buněk, u kterých selhala předchozí léčba. Léčba byla spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků (43).

Souhrn studie TARGETs

- * Signifikantně prodloužila dobu přežití bez progresu (PFS).
- 5,5 měsíce sorafenib vs. 2,8 měsíce placebo.
- Na základě dvojnásobně prodlouženého PFS, pacienti užívající placebo mohli přejít do skupiny, ve které byl podáván sorafenib.
- * Prodloužila OS (19,3 měsíce sorafenib vs. 15,9 měsíce placebo).
- Trend v prodloužení OS byl zachován i 6 měsíců po „překřížení“.
- * Klinický benefit byl dosažen u 84 % pacientů, PR a SD signifikantně vyšší ve skupině se sorafenibem.

- * Hodnota PFS nebyla ovlivněna věkem, předchozí léčbou cytokiny, přítomností metastáz v plicích a játrech, výši rizika podle MSKCC skóre, dobou diagnózy.
- * Dobře tolerovaná léčba s předvídatelným a zvladatelným profilem nežádoucích účinků.
- * Sorafenib pozitivně ovlivnil kvalitu života pacientů: zlepšil některé symptomy mRCC (např. respirační funkce) a parametry kvality života dle dotazníku HRQoL (např. „schopnost užívat života“).

V roce 2007 se objevily první výsledky hodnocení sekvenčního podání sorafenibu a sunitinibu. Clevelandská skupina prokázala na malém počtu nemocných objektivní léčebnou odpověď po selhání sorafenibu a obráceně (44).

Probíhají studie sledující možnost sekvenčního použití obou tyrozinkinázových inhibitorů (sunitinib a sorafenib).

Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru VEGF (vascular endothelial growth factor) (rhu Mab VEGF) připravená rekombinantní technologií na buňkách ovaria čínských křečků.

Přibližně 93 % aminokyselinových sekvencí pochází z lidského imunoglobulinu, 7 % tvoří myši protilátka (45). Molekulová hmotnost je 149 kilodaltonů.

Mechanismus účinku

Bevacizumab brání interakci VEGF se specifickými receptory na endotelových buňkách (VEGFR-1 a VEGFR-2) a blokuje biologické účinky tohoto růstového faktoru. Po vazbě VEGF na receptor se aktivuje transdukční kaskáda, která vyústí ve změny odpovědné za růst, proliferaci a migraci endotelových buněk a inhibici jejich apoptózy. Výsledkem je novotvorba cév v nádoru. Umožní se tak plynulý přísun kyslíku a živin do nádoru, což usnadní jeho růst a metastazování. Inhibice zmíněných účinků navozená bevacizumabem tímto pochodem zabrání a růst nádoru se omezí a riziko metastazování sníží.

Farmakodynamické vlastnosti

Bevacizumab inhibuje různé účinky všech izoform VEGF-A, především cévní permeabilitu a proliferaci endotelií. Blokuje i další účinky VEGF, jako je indukce exprese proteinu bcl-2 a apoptózy endotelových buněk. Nemá však neutralizační účinek na VEGF-C a má jen částečný účinek na VEGF-B.

Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil byl stanoven analýzou celkové sérové koncentrace bevacizumabu, tj. volného bevacizumabu i bevacizumabu vázaného na ligandy pro VEGF. Farmakokinetika je lineární a je podobná jako u jiných monoklonálních protilátek. V klinických studiích I. fáze byl terminální poločas stanoven na 21 dnů, což odpovídá terminálnímu eliminačnímu poločasu endogenního IgG u člověka, který je 18–23 dnů. (46) Clearance bevacizumabu je 0,23/l/den a je závislá na celkové tělesné hmotnosti, pohlaví (u mužů je vyšší) a celkové nádorové mase (vyšší u velké nádorové masy). Nicméně tyto rozdíly neovlivňují účinnost léčby bevacizumabem. Změny farmakokinetiky při současném renálním nebo hepatálním onemocnění ani rozdíly farmakokinetiky v závislosti na věku nebyly studovány.

Své místo v léčbě karcinomu ledvin potvrdil i bevacizumab (Avastin) – ve studii AVOREN – bevacizumab plus interferon alfa-2a v léčbě metastatického renálního karcinomu, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III. Do studie bylo zařazeno 649 pacientů s nepředléčeným metastatickým renálním karcinomem, kteří byli randomizováni do dvou ramen. Do prvního ramena bylo zařazeno 327 pacientů, léčeni byli interferonem alfa-2a (9 MU subkutánně 3krát za týden) a bevacizumabem (10 mg/kg každé 2 týdny). Do druhého ramena bylo zařazeno 322 pacientů, dostávali placebo a interferon alfa-2a. Primárním cílem bylo celkové přežití (overall survival – OS). Sekundární cíl obsahoval přežití do progresse (progression-free survival – PFS) a bezpečnost léčby (safety). Interim analýza progression-free survival byla provedena po zaznamenání 250 úmrtí. Byly publikovány výsledky 325 pacientů v rameni bevacizumab + interferon alfa a 316 pacientů v rameni placebo + interferon alfa, kteří podstoupili léčbu. V době odslepení bylo zaznamenáno 230 progresí ve skupině bevacizumab + interferon alfa a 275 progresí v kontrolní skupině, 114 úmrtí v rameni bevacizumab + interferon alfa a 137 úmrtí v kontrolní skupině. Medián progression-free survival byl signifikantně delší v rameni bevacizumab + interferon alfa oproti kontrolní skupině (10,2 měsíce proti 5,4 měsíce; HR 0,63; 95% CI 0,52–0,75, $p = 0,0001$). Zvýšení progression-free survival bylo vidět v rameni bevacizumab + interferon alfa bez ohledu na riziko skupiny nebo zda byla redukována dávka interferonu alfa. Případ úmrtí jako nežádoucí příhoda byla zaznamenána u 8 (2%) pacientů, kteří dostali jednu a více dávek bevacizumabu a 7 (2%) pacientů v kontrolní

skupině. Jen 3 úmrtí podle investigátora pravděpodobně mohly být v souvislosti s aplikací bevacizumabu. Nejčastější zaznamenané nežádoucí příhody gr. 3 a horší byla únava [40 (12%) pacientů ve skupině s bevacizumabem proti 25 (8%) pacientů v kontrolní skupině] a astenie [34 (10%) proti 20 (7%)] (47).

Jak studie AVOREN (47), tak studie CALGB 90206 (48) prokázaly signifikantní zlepšení doby do progresse pro kombinaci interferonu- α s bevacizumabem ve srovnání s monoterapií interferonu- α . Retrospektivní analýza dat studie AVOREN rovněž naznačuje, že lze u nemocných léčených kombinací interferonu- α a bevacizumabu redukovat dávku interferonu- α bez ohrožení účinnosti (49).

Temsirolimus (Torisel)

Temsirolimus je selektivní inhibitor mTOR (savčí rapamycinový cílový receptor). Temsirolimus se váže na intracelulární protein (FKBP-12) a komplex protein-temsirolimus váže a inhibuje aktivaci mTOR, který kontroluje buněčné dělení. Inhibice aktivity mTOR vede k blokadě růstu léčených nádorových buněk ve fázi G1 v důsledku selektivního narušení translace regulačních proteinů buněčného cyklu, jako jsou např. D-cykliny, c-myc a ornitin dekarboxyláza. Temsirolimus uplatňuje svůj účinek vytvořením komplexu s FKBP-12 a mTOR. Když se mTOR naváže na komplex, jeho schopnost fosforylovat a tím kontrolovat aktivitu translačních proteinů (4E-BP1 a S6K, obě v metabolické cestě P13 kinázy/AKT směrem dolů od mTOR), které kontrolují buněčné dělení, je blokována. Kromě regulace proteinů buněčného cyklu mTOR umí regulovat translaci hypoxií indukovatelných faktorů, HIF-1 a HIF-2 alfa. Tyto transkripční faktory regulují schopnost nádoru adaptovat se na hypoxické mikroprostředí a produkovat angiogenní faktory, jako např. vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Protinádorový účinek temsirolimu částečně využívá své schopnosti potlačovat hladiny HIF a VEGF v nádoru a jeho mikroprostředí, čímž se zpomaluje tvorba nových cév.

Klinická účinnost

Bezpečnost a účinnost Toriselu v léčbě pokročilého renálního karcinomu (RCC) byla studována ve dvou následujících randomizovaných klinických studiích:

Studie 1 – temsirolimus, interferon alfa nebo obojí u metastatického renálního karcinomu fáze 3 byla multicentrická, trojramenná, randomizovaná, otevřená studie na nepředléčených pacientech s pokročilým karcinomem ledvin a s 3

nebo více z celkem 6 předem vybraných prognostických rizikových faktorů (méně než 1 rok od prvního stanovení diagnózy RCC do randomizace, Karnofsky index 60 nebo 70, hemoglobin pod spodní hranicí normy, hladiny přepočteného vápníku více než 10 mg/dl, laktátdehydrogenáza > 1,5 násobek horní hranice normy, více než 1 orgánová metastáza). Primárním cílem studie byla celková míra přežití (overall survival, OS). Sekundární cíle zahrnovaly přežití bez pokračující progresse (progression-free survival, PFS), míru odpovědi na léčbu (objective response rate, ORR), míru klinického přínosu, dobu do selhání léčby (time to treatment failure, TTF) a měření kvality života. Pacienti byli rozděleni podle primárního indexu nefrektomie ve třech geografických oblastech a následně byli randomizovaně přiděleni do skupin (1:1:1), kde jedna skupina pacientů dostávala samotný IFN- α 2a (n = 207), druhá skupina samotný torisel (25 mg týdně; n = 209), a třetí skupina kombinaci IFN- α 2a a Torisel (n = 210).

Ve studii při sledování primárního cíle (OS) bylo podávání 25 mg Toriselu spojeno se statisticky významným zlepšením v porovnání s IFN- α 2a – ve 2. pre-specifické interim analýze (n = 446 příhod; p = 0,0078). Skupina s Toriselem vykazovala zvýšení mediánu v OS o 49% v porovnání se skupinou léčenou IFN- α 2a (10,9 měsíce vs. 7,3 měsíce; p = 0,0078). Torisel byl také spojen se signifikantním zlepšením v sekundárních cílech, tedy v PFS, TTF a v poměru klinického přínosu (přežití bez zhoršování příznaků nemoci 5,6 měsíce vs. 3,2 měsíce; p = 0,0042).

Kombinace 15 mg Toriselu a IFN- α 2a neměla za následek signifikantní zvýšení celkové doby přežití v porovnání se samotným IFN- α 2a v interim analýze (medián 8,4 měsíce vs. 7,3 měsíce; míra rizika = 0,96, p = 0,6965) ani v závěrečné analýze (medián 8,4 měsíce vs. 7,3 měsíce; míra rizika = 0,93, p = 0,4902). Léčba kombinací Torisel a IFN- α vedla k signifikantnímu zvýšení výskytu některých nežádoucích účinků stupně 3–4 (ztráta hmotnosti, anémie, neutropenie, trombocytopenie a zánět sliznic) v porovnání s nežádoucími účinky pozorovanými ve skupinách se samotnou léčbou IFN- α a Toriselem.

V této klinické studii bylo 31 % pacientů léčených Toriselem ve věku 65 let nebo nad 65 let. U pacientů mladších než 65 let byl medián celkové doby přežití 12 měsíců (95% CI 9,9–14,2) s mírou rizika 0,67 (95% CI 0,53–0,87) v porovnání s pacienty, léčenými pouze IFN- α . U pacientů ve věku 65 let a starších než 65 let byl medián celkové doby přežití 8,6 měsíců (95% CI 6,4–11,5) s mírou rizika 1,15 (95% CI 0,78–1,68) v porovnání s pacienty léčenými pouze IFN- α 2a (50).

V další studii byl temsirolimus kombinovaný s interferonem alfa u metastatického renálního karcinomu. Studie byla randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická a ambulantní, a měla zhodnotit účinnost, bezpečnost a farmakokinetiku tří hladin dávek Toriselu, podávaného pacientům, kteří již předtím byli léčeni pro pokročilý RCC. Primárním výstupem účinnosti byla ORR a rovněž byl hodnocen OS. Sto jedenáct pacientů bylo randomizovaně rozděleno v poměru 1:1:1, dostávali 25 mg, 75 mg nebo 250 mg temsirolimu intravenózně jednou týdně. Při 25 mg (n = 36), měli všichni pacienti metastázy; 4 pacienti (11 %) neměli předtím chemo- ani imunoterapii; 17 pacientů (47 %) mělo jen jednu předcházející léčbu, a 15 pacientů (42 %) podstoupilo dvě nebo více linií léčby. U 27 (75 %) pacientů byla provedena nefrektomie. Dvacet čtyři pacientů (24, 67 %) mělo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) s PS (performance status) = 1, a 12 (33 %) mělo ECOG PS = 0.

U pacientů léčených jednou týdně 25 mg temsirolimu byl OS 13,8 měsíců (95% CI: 9,0; 18,7 měsíců); ORR byla 5,6 % (95% CI: 0,7; 18,7 %) (51). Temsirolimus je zaregistrován v ČR v 1. linii mRCC u vysokorizikových pacientů.

Everolimus (Afinitor)

Jedná se o inhibitor proteinkinázy mTOR.

Mechanismus účinku

Everolimus je selektivním inhibitorem mTOR (cílové místo rapamycinu u savců). mTOR je klíčová serin/threonin kináza, jejíž aktivita je u mnoha lidských nádorů zvýšená. Everolimus se váže na intracelulární protein FKBP-12 a tvoří komplex, který inhibuje aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibice mTORC1 signální kaskády interferuje s translací a syntézou proteinů redukcí aktivity ribozomální protein-S6-kinázy (S6K1) a vazebného proteinu 4E (4EBP-1) eukaryotického elongačního faktoru, které regulují proteiny zapojené do buněčného cyklu, angiogeneze a glykolýzy. Everolimus redukuje hladinu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který potencuje nádorové angiogenetické procesy. Everolimus je účinný inhibitor růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a buněk hladkého svalstva krevních cév. Bylo prokázáno, že everolimus snižuje glykolýzu v solidních nádorech *in vitro* a *in vivo*.

Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů s pokročilými solidními nádory bylo za podmínek nalačno nebo po lehkém jídle bez tuků dosaženo maximální koncentra-

ce (C_{max}) everolimu v mediánu času 1 hodiny po denním podání 5 a 10 mg everolimu. C_{max} je v rozmezí 5 a 10 mg závislá na dávce. Everolimus je substrátem a středně silným inhibitorem PgP (P-glycoprotein).

Přibližně 20% koncentrace everolimu v krvi se u pacientů s nádorem užívajících Afinitor v dávce 10 mg/den nachází v plazmě. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 74 %, a to jak u zdravých dobrovolníků, tak i u pacientů se středně těžkým poškozením jater.

Everolimus je substrátem CYP3A4 a PgP. Po perorálním podání je everolimus hlavní cirkulující složkou v lidské krvi. V lidské krvi bylo detekováno šest hlavních metabolitů everolimu zahrnujících tři monohydroxylované metabolity, dva hydrolytické produkty s otevřeným kruhem a fosfatidylcholinový konjugát everolimu.

Průměrný eliminační poločas everolimu je přibližně 30 hodin.

Klinická účinnost

Byla provedena mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá studie fáze III porovnávající everolimus 10 mg/den a placebo, v obou případech v kombinaci s nejlepším podpůrnou léčbou, u pacientů s metastazujícím renálním karcinomem, jejichž onemocnění progresovalo během léčby nebo po léčbě VEGFR-TKI (inhibitory tyrosinkinázy receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru) (sunitinibem, sorafenibem nebo sunitinibem a sorafenibem). Byla povolena také předchozí léčba bevacizumabem a interferonem- α . Pacienti byli rozčleněni podle prognostického skóre Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (do skupin s příznivým vs středním vs vysokým rizikem) a podle předchozí protinádorové terapie (1 vs 2 předchozí VEGFR-TKI).

Primárním cílem bylo přežití bez progresse onemocnění, dokumentované pomocí RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) a hodnocené prostřednictvím zaslepené, nezávislé centrální hodnotící komise. Sekundární cíle zahrnovaly bezpečnost, objektivní míru odpovědi nádoru, celkové přežití, příznaky související s onemocněním a kvalitou života. Po radiologicky prokázané progresi nádoru mohli být pacienti odslepeni investigátorem: ti, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem, mohli potom užívat everolimus 10 mg/den v otevřené fázi studie. Nezávislá komise monitorující data (Independent Data Monitoring Committee) doporučila ukončit tuto studii v době druhé interim analýzy, jelikož bylo dosaženo primárního cíle.

Pacienti s metastazujícím karcinomem ledviny, u nichž nemoc progredovala i navzdory podávání sunitinibu či sorafenibu, byli náhodně rozděleni do dvou skupin, z nichž v jedné byli léčeni everolimem 10 mg/den ($n = 272$) a ve druhé užívali placebo ($n = 138$) při zachování konvenční podpůrné léčby. Primárním sledovaným ukazatelem bylo zabránění další progresi.

Výsledky: Mezi oběma skupinami byl zjištěn signifikantní rozdíl, proto byla studie předčasně ukončena po zaznamenání celkem 191 případů progresu v obou skupinách – 101 (37%) ve skupině nemocných léčených everolimem a 90 (65%) ve skupině placebové (HR: 0,3; 95% CI: 0,22–0,4; $p < 0,0001$). Ve prospěch podávání everolimu svědčil i významně delší medián přežívání bez známek progresu – 4 měsíce (95% CI: 3,7–5,5) vs 1,9 měsíce (95% CI: 1,8–1,9). K nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkům patřily stomatitida, rash a únava. V naprosté většině však byly tyto nežádoucí účinky pouze mírného až středně závažného charakteru. U pacientů léčených everolimem bylo zjištěno 22 případů pneumonie.

Podávání everolimu vedlo ve studii ke statisticky významnému prodloužení období bez další progresu nemoci (52).

Další léky

K novým lékům, které prokázaly svou aktivitu u pokročilého RCC, patří GW786034 (**pazopanib**), inhibitor tyrosinkinázy s více cíli, který blokuje VEGFR-1, -2, -3, PDGFR- α , PDGFR- β a c-kit (53). Dalším slibným lékem u pokročilého RCC je AG013736 (**axitinib**), po perorální aplikaci dobře biologicky dostupná malá molekula inhibitoru tyrosinkinázy VEGFR-2 a PDGFR- β (54). Multicentrické klinické hodnocení léku AG013736 II. fáze s jediným ramenem, provedené u pacientů s RCC refrakterním k cytokinům ($n = 52$), prokázalo celkovou míru odpovědi 40%. Stabilizace onemocnění byla pozorována u 21 (40%) pacientů, přičemž u 20 pacientů došlo ke zmenšení nádoru až o 30%. Průměrné doby do progresu (TTP) nebylo za průměrnou dobu 12–18 měsíců následného sledování u většiny pacientů dosaženo. Podobně jako u jiných inhibitorů tyrosinkinázy s malou molekulou byla většina nežádoucích účinků stupně 1 nebo 2; vyskytly se gastrointestinální a dermatologické reakce, únava, hypertenze a proteinurie. Právě probíhá další klinické hodnocení k posouzení aktivity tohoto léku u pacientů s metastazujícím RCC refrakterním k sorafenibu.

Biologická terapie – shrnutí

Sorafenib, sunitinib a temsirolimus již hrají významnou úlohu v léčbě pokročilého RCC,

jejich optimální využití však není zatím zcela dostatečně stanoveno. Protinádorová aktivita a poměrně příznivý profil toxicity nových léčiv nás vedou ke zkoumání jejich úlohy v neoadjuvantní a adjuvantní léčbě. Zkoumání těchto léků, které účinkují na RCC, navíc přináší závažné otázky ohledně výběru léku, poměru rizika a přínosu kombinací ve srovnání s monoterapií a načasování léčby a využitelnosti léku. Všechny tyto otázky je třeba zodpovědět v prospektivních klinických studiích. Je také zřejmé, že je třeba dále posuzovat i jiné cíle léčby než VEGF, jak jasně ukázalo klinické hodnocení III. fáze s temsirolimem. Vzhledem k přítomnosti různých molekulárních cest zapojených do růstu nádorových buněk v kombinaci s existencí vzájemných vztahů mezi složkami těchto cest se inhibice VEGF zaměřená na jeden cíl jeví jako nedostatečná k navození setrvalých protinádorových účinků u všech pacientů. Je zde tedy naléhavá potřeba navrhnout klinická hodnocení, kde by bylo možné současně potlačit příslušné cesty zapojené do patogeneze RCC. Taková klinická hodnocení by měla využít léky zacílené na VEGF, které již prokázaly jasnou protinádorovou aktivitu, s novými léčivy, schopnými inhibovat jiné molekulárně relevantní cesty zapojené do patogeneze RCC. Jednou z možných budoucích cest bioterapie pokročilého renálního karcinomu je kombinovat více biologických agens, a tak umožnit zásah na více signálních transdukčních uzlech (vertikální blokáda) nebo zásah na stejné úrovni, ale s různým mechanismem (horizontální blokáda). Právě probíhá několik klinických hodnocení sledujících tento molekulární předpoklad, jež pomohou určit úlohu „multi-target“ léčby (tj. léčby zaměřené na více cílů) v terapii RCC. Ačkoliv léčba zacílená na VEGF způsobila zcela zjevně převrat v léčbě pokročilého RCC, stále se nám nedaří u většiny pacientů dosáhnout kompletní a dlouhodobé odpovědi. Při léčbě pacientů s pokročilým RCC je tedy zapotřebí multidisciplinárního přístupu. Za standard by se v této problematické skupině pacientů neměla považovat žádná jednotlivá léčba izolovaně. Pacienti by místo toho měli být posuzováni s ohledem na charakteristiky jejich onemocnění (např. histologie, předchozí léčba, podobnost s populací klinického hodnocení) a na dopad na prognózu a případný výsledek. Velmi důležité je i přihlídnout ke konkomitantní terapii zaměřené na přidružená chronická onemocnění (léčba bolesti, hypertenzního onemocnění atd.). Před zvolením léčby by měla být prvním krokem individualizace léčebného postupu v závislosti na těchto charakteristikách.

Literatura

- Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU Int.*, 2001; 88 (8): 818–824.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. (Eds.) SEER Cancer Statistics Review, 1973–1997. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute, 2000.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics: 1999. *CA Cancer J Clin.*, 1999; 49: 8–31.
- Bukowski RM, Wood, LS. Renal cell carcinoma: state of the art diagnosis and treatment. *Clin Oncol* 2007; 10: 11–22.
- Petruželka L. Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny. *Remedia*, 2007; 17: 211–215.
- Tosaka A, Ohya K, Yamada K, et al. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J Urol*, 1990; 144 (5): 1097–1099.
- Kolcová V, Geryk E, Jechová M. Zhoubné novotvary – Česká republika a vybrané státy. Praha: Galén, 1999: 45.
- ÚZIS ČR: Zdravotnická statistika. Novotvary 2000 ČR. Praha, 2004.
- Konnak JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J Urol*, 1985; 134: 1094–1096.
- Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 1971; 28: 1165–1177.
- Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*, 1998; 51 (2): 203–205.
- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*, 1999; 281: 1628–1631.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. (Eds.) SEER Cancer Statistics Review, 1973–1997. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute, 2000.
- Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 1963; 89: 37–41.
- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 1996; 335: 865–875.
- Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 2859–2867.
- Flanagan RC, Blumenstein BA, Salmon S, Crawford E. Cytoreduction nephrectomy in metastatic renal cancer: the results of southwest oncology group trial 8949. *Proc ASCO* 2000: 3.
- Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261–2266.
- Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*, 1995; 76: 824–832.
- Yfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2410–2411.
- Godley PA, Ataga KI. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 260–264.
- Wagle DG, Scal DR. Renal cell carcinoma – a review of 256 cases. *J Surg Oncol* 1970; 2: 23–32.
- Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–417.
- Motzer RJ, Schwartz L, Law TM, et al. Interferon alfa-2a and 13-cis-retinoic acid in renal cell carcinoma: antitumor activity in a phase II trial and interactions in vitro. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1950–1957.
- Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2972–2980.
- Atzpodi J, et al. Thirteen-year, long-term efficacy of interferon 2alpha and interleukin 2-based home therapy in

patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1045.

27. Giorgio P, Piva L, Boracchi P, et al. Adjuvant interferon to radical nephrectomy in Robson's stage II and III renal cell carcinoma: contradictory results in pN0 and pN1 patients. *Proc ASCO* 1999; 18.

28. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13: 665–672.

29. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 25–35.

30. Motzer R, Rini B, Michaelson MD, et al. Sunitinib malate (SU11248) shows antitumor activity in patients with metastatic renal cell carcinoma: updated results from phase II trials. *Eur J Cancer*, 2005; 3 (Suppl. 2), 227 (Abstr 797).

31. Motzer RJ, Rini B, Michaelson MD, et al. Phase 2 trials of SU11248 show antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 380 (Abstr 4508).

32. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 25–35.

33. Motzer R, Rini B, Michaelson MD, et al. Sunitinib malate (SU11248) shows antitumor activity in patients with metastatic renal cell carcinoma: updated results from phase II trials. *Eur J Cancer*, 2005; 3 (Suppl. 2), 227 (Abstr 797).

34. Petruželka L. Sorafenib. *Remedia*, 2007; 17: 216–222.

35. Wilhelm SM, Carter C, Tang LY, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases invol-

ved in tumour progression and angiogenesis. *Cancer Res*, 2004; 64: 7099–7109.

36. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst*, 2006; 98: 326–334.

37. Haan O, Stadler W. Sorafenib. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 615–621.

38. Flaherty KT. Sorafenib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2007; 13: 747–752.

39. Larkin JMG, Eisen T. Renal cell carcinoma and the use of sorafenib. *Therapeutics and clinical risk management*, 2006; 2: 87–98.

40. Kane RC, Farrell AT, Haleh S, et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006; 12: 7271–7280.

41. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505–2512.

42. Szczylik C, Temkov T, Staehler M, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: final results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25S: 241.

43. Escudier B, Eisen T, Stadler W, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.

44. Mayer O. Sorafenib v léčbě renálního karcinomu. *Farmakoterapie* 2007; 3: 114–115.

45. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*, 1997; 18: 4–25.

46. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 843–850.

47. 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. *The Lancet*, 2007; 370: 2103–2111.

48. 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: 5422–5428.

49. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon alfa2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470–1476.

50. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon alfa or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.

51. Motzer J, Hudes G, Curti B, et al. Phase I/II trial of temsirolimus combined with interferon alfa for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3958–3964.

52. 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.

53. Hutson TE, Bukowski RM. A phase II study of GW786034 using a randomized discontinuation design in patients with locally recurrent or metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2006; 4: 296–298.

54. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 975–984. 52.

MUDr. Petr Beneš, Ph.D.

Onkologická klinika, FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

petr.benes@fnol.cz
