

Biologická léčba karcinomu ledviny

MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Základem léčby lokalizovaného karcinomu ledviny je operace. Léčba pokročilých a metastazujících stadií spočívá v systémové terapii v kombinaci s cytoredukčními lokálními postupy. V minulosti podávané cytokiny mohou být dnes prospěšné u nemocných v dobré prognostické skupině, ale molekulárně cílená biologická léčba, zaměřená hlavně na klíčová místa defektní trasy VHL/HIF, prokázala významně lepší účinnost u pacientů všech prognostických skupin s delším přežitím ve srovnání s interferonem alfa. V současné době jsou registrovány k terapii první nebo druhé linie pokročilého a/nebo metastazujícího onemocnění tyrozinkinázové inhibitory receptorů pro angiogenní růstové faktory sorafenib, sunitinib a pazopanib, monoklonální protilátka neutralizující vaskulární endoteliální růstový faktor bevacizumab a inhibitory mTOR kinázy temsirolimus a everolimus. Testování přínosu adjuvantního podávání cílených prostředků probíhá na úrovni studií fáze III.

Klíčová slova: karcinom ledviny, sorafenib, sunitinib, bevacizumab, pazopanib, everolimus, temsirolimus.

Biological treatment of renal cell cancer

The basis of treatment for localized renal cell carcinoma is surgery. The treatment of advanced and metastatic stages is based on systemic therapy in combination with cytoreductive local approaches. Cytokines, used in the past, may currently be beneficial for patients in a good prognostic group, but molecularly targeted biological treatment, mainly directed at key points of the defective VHL/HIF pathway, showed significantly better efficacy in patients of all prognostic groups with prolonged survival compared to interferon alpha. Currently tyrosinekinase receptor inhibitors for angiogenic growth factors, sorafenib, sunitinib and pazopanib, monoclonal antibody neutralizing vascular endothelial growth factor bevacizumab and mTOR kinase inhibitors temsirolimus and everolimus are registered for the first or second-line treatment of advanced and/or metastatic disease. The testing of targeted medicines adjuvant administration contribution takes place at the level of phase III studies.

Key words: renal cell carcinoma, sorafenib, sunitinib, bevacizumab, pazopanib, everolimus, temsirolimus.

Urol. praxi, 2012; 13(3): 111–116

Úvod

Zhoubné nádory ledvin tvoří asi 2–3 % ze všech maligních onemocnění. Vzhledem k vyššímu výskytu v průmyslových západních zemích se jako etiologické udávají tzv. faktory životního stylu – hlavně kouření, obezita a antihypertenzní terapie. Nejčastějším zhoubným nádorem ledviny je konvenční světlobuněčný karcinom, jehož podíl tvoří více než 70 % všech zhoubných nádorů ledviny. Důkazy o účinnosti nové biologicky cílené léčbě byly získány především pro světlobuněčný karcinom, u ostatních typů jsou méně průkazné. U většiny světlobuněčných karcinomů je inaktivován VHL (von Hippel-Lindau) gen. Objev vztahu VHL supresorového genu, hypoxií indukovaného faktoru a vaskulárního endoteliálního faktoru (VEGF) v patogenezi konvenčního renálního karcinomu umožnil identifikovat klíčové signální trasy pro cílenou léčbu, včetně možných mechanismů rezistence.

Epidemiologie

Česká republika je celosvětově na prvním místě v incidenci zhoubných nádorů ledvin. V roce 2007 bylo v ČR zjištěno 1 756 nových případů u mužů a 1 039 u žen, mortalita v tomto roce činila 38 % incidence (1). Srovnání

incidence v ČR s ostatními zeměmi světa zobrazuje obrázek 1. Není vůbec objasněna regionální rozdílnost incidence v jednotlivých krajích ČR, nejvyšší v oblasti jihozápadních Čech (obrázek 2).

U jedné třetiny nemocných je dosud onemocnění diagnostikováno v lokálně pokročilém nebo metastazujícím stadiu. U 20–40 % nemocných se dříve či později po chirurgickém výkonu objeví metastatický rozsev. Nejčastějšími místy metastatického postižení jsou plíce, kosti, lymfatické uzliny, nadledviny, játra, měkké tkáně a mozek.

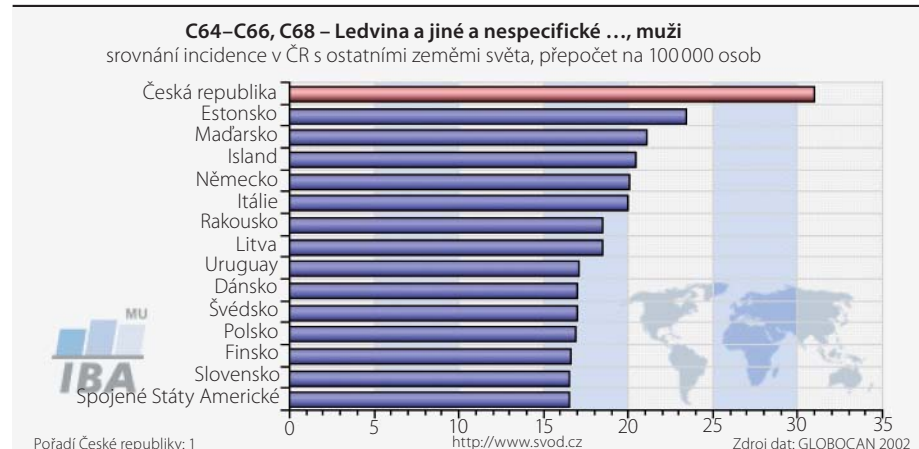
Histologická klasifikace

V roce 2004 byla vydána nová klasifikace nádorů podle Světové zdravotnické organizace (WHO). Nejčastějším zhoubným nádorem ledviny je světlobuněčný renální karcinom. Tvoří asi 70–90 % všech nádorů, papilární karcinomy jsou zastoupeny v 10–15 % a dělí se na dva podtypy, které se liší nejen morfologicky, ale i odlišnou expresí některých onkogenů (2).

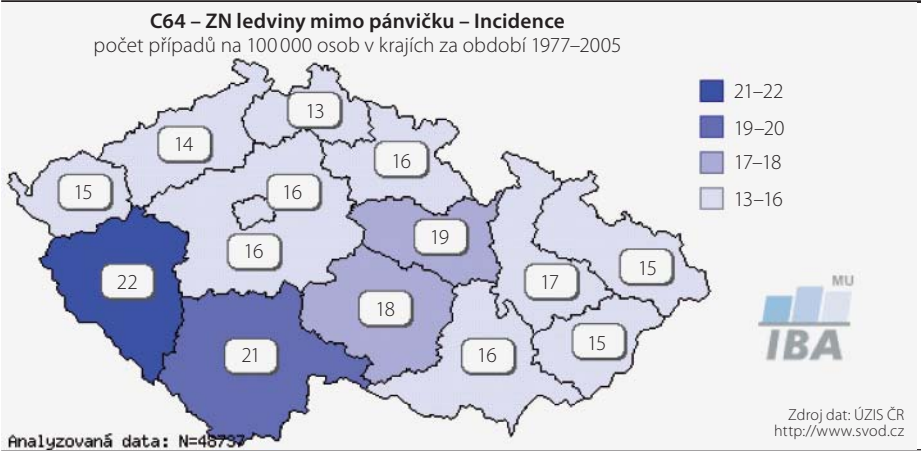
Diagnostika, prognostické faktory

Pro klasifikaci, stanovení prognózy a výběr léčby se doporučuje stanovení TNM klasifikace,

Obrázek 1. Incidence tumorů ledvin v ČR a dalších zemích



Obrázek 2. Incidence ZN ledviny v ČR – regionální distribuce



Tabulka 1. TNM klasifikace nádorů ledvin

T – primární nádor
TX primární nádor nelze hodnotit
T0 bez známek primárního nádoru
T1 nádor 7 cm nebo méně v největším rozměru, omezen na ledvinu
T1a nádor 4 cm nebo méně
T1b nádor větší než 4 cm, ale ne větší než 7 cm
T2 nádor větší než 7 cm v největším rozměru, omezen na ledvinu
T2a nádor větší než 7 cm, ne však více než 10 cm
T2b nádor větší než 10 cm, omezen na ledvinu
T3 nádor se šíří do velkých žil nebo perirenálních tkání, ne však do stejnostranné nadledviny, ne přes Gerotovu fascii
T3a nádor se makroskopicky šíří do v. renalis včetně jejích subsegmentálních větví (obsahujících svalovinu), nebo nádor postihuje perirenální tuk a/nebo tuk renálního sinu (peripelvický), nepřesahuje však Gerotovu fascii
T3b nádor se makroskopicky šíří do duté žíly pod bránicí
T3c nádor se makroskopicky šíří do duté žíly nad bránicí nebo postihuje stěnu duté žíly
T4 nádor se přímo šíří přes Gerotovu fascii (včetně souvislého šíření do stejnostranné nadledviny)
N – Regionální mizní uzliny
NX regionální mizní uzliny nelze hodnotit
N0 v regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy
N1 metastáza/y v regionálních mizních uzlinách
M – Vzdálené metastázy
MX vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0 nejsou vzdálené metastázy
M1 vzdálené metastázy

Tabulka 2. Klinická stadia nádorů ledvin

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IV	T4	N jakékoliv	M0
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

užití systému dle Fuhrmanové a klasifikace pod-
typu renálního karcinomu.

Nejvýznamnějším prognostickým faktorem
je klinické stadium (TNM klasifikace). Od 1. 1.
2011 platí v České republice nová TNM klasifikace
zhoubných novotvarů vydaná UICC (International
Union Against Cancer) v sedmém vydání z r. 2009
(Česká verze, 2011). Rozdělení TNM subklasifikace
a do klinických stadií viz tabulky 1 a 2.

Tabulka 3. Prognostické faktory metastazujícího
onemocnění podle MSKCC

- PS – výkonnostní stav (performance status podle
Karnofského) < 80 %
- LDH > 1,5 × horní limit normy
- hemoglobin < dolní limit normy
- korigovaná koncentrace kalcia > 10 mg/dl
(2,5 mmol/L)
- absence nefrektomie

Pětileté přežití po nefrektomii je v klinickém
stadiu I více než 90 %, v klinickém stadiu II se udává
75–95 % a v třetím klinickém stadiu je v rozmezí
59–70 %. Při diseminovaném onemocnění je 5leté
přežití obvykle méně než 10 %. Nejlepší prognóza
je u pacientů s chromofobním, následně papilár-
ním a nakonec světlobuněčným karcinomem (3).

Klinické prognostické faktory zahrnují cel-
kový stav výkonnosti pacienta, lokalizované

symptomy, stav výživy (kachexie), anémii, po-
čet krevních destiček nebo neutrofilů a další.
Na základě retrospektivních analýz nemocných
s metastazujícím renálním karcinomem (mRCC)
byly identifikovány některé charakteristiky, podle
kterých lze nemocné zařadit do skupin s rozdílnou
prognózou (tzv. kritéria MSKCC – Memorial
Sloan Kettering Cancer Center, New York) (4).
Základní prognosticky nepříznivé faktory u me-
tastazujícího onemocnění jsou shrnuty v tabul-
ce 3. Zařazení do rizikové skupiny určuje počet
rizikových faktorů, viz tabulka 4.

Léčba nádorů ledvin

Léčba karcinomu ledviny závisí na klinickém
stadiu a celkovém stavu nemocného zahrnující
přidružená onemocnění a celkový funkční
stav. Základem chirurgické intervence je nefrek-
tomie nebo parciální resekce ledviny provedená
otevřenou cestou nebo laparoskopicky. Důležité
místo má operační léčba i v terapii generalizo-
vaného onemocnění. U metastatického nádoru
může být operace zaměřena na odstranění
primárního nádoru ledviny, metastaticky po-
stížených lymfatických uzlin nebo odstranění
metastáz ve vzdálených orgánech (5, 6).

Konvenční chemoterapie je u metastazu-
jícího karcinomu ledviny prakticky neúčinná.
Nepotvrdila se ani účinnost hormonální léčby,
v praxi dosud užívané gestageny mají pouze
roborující efekt. Základní systémovou modalitou
pro léčbu nemocných s mRCC byla od počátku
devadesátých let minulého století imunote-
rapie cytokiny. Byly používány především dva
prostředky, a to interleukin-2 (IL-2) a interferon
alfa (IFN-α) v různých dávkách, cestách podání
a kombinacích (7). Při použití vysokých dávek
IL-2 bylo zaznamenáno až 20 % objektivních
léčebných odpovědí s dlouhodobým přežitím
a trvalými remisemi u přibližně 5 % pacientů,
ovšem tato léčba je spojena se značnou toxi-
citou včetně úmrtnosti a nutností aplikace na
jednotkách intenzivní péče. Kombinace cytokinů
zvyšuje počet objektivních odpovědí, ale nikoli
dobu přežití. Podle výsledků randomizovaných
studií z poslední doby, zejména studie Percy –
Quattro (8), převažuje nyní názor, že imunote-
rapie může být účinná ve smyslu prodloužení
přežití jen u nemocných v dobré prognostic-
ké skupině podle MSKCC, ve skupině střední
a špatné prognózy je její účinnost srovnatelná
s placebem. Monoterapie IFN-α (medián doby
přežití kolem 13 měsíců a s dobou do progresu
cca 5 měsíců) byla používána jako srovnávací
rameno v klinických studiích fáze III pro porov-
nání s účinností nových biologických léků, ale

Tabulka 4. Rizikové skupiny podle přítomnosti prognostických faktorů

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

Tabulka 5. Klíčové studie účinnosti cílené terapie

Ref	Počet	Léčba	Indikace	Účinnost
(12)	750	IFN vs. sunitinib	1. linie	Medián PFS (m): 5 IFN vs. 11 sunitinib (p < 0,000001) OS (m) 21,8 IFN vs. 26,4 sunitinib (p = 0,051)
(15)	626	Tem vs. IFN vs. Tem + IFN	1. linie	Medián OS (m) 10,9 Tem vs. 7,3 IFN (p = 0,008)
(10)	649	Bev + IFN vs. IFN	1. linie	Medián PFS (m) 10,2 Bev + IFN vs. 5,4 IFN (p < 0,0001) OS (m) 23,3 Bev + IFN vs. 21,3 IFN (p = 0,129)
(11)	903	Sorafenib vs. placebo	2. linie (po INF)	Medián PFS (m) 5,5 sorafenib vs. 2,8 placebo (p < 0,01)
(13)	435	Pazopanib vs. placebo	1./2. linie	Medián PFS (m) 9,2 pazopanib vs. 4,2 placebo
(16)	410	Everolimus vs. placebo	2. linie (po TKI)	Medián PFS (m) 4,0 Everolimus vs. 1,9 placebo
IFN – interferon; PFS – progresion free survival; m – měsíc; OS – overall survival; Tem – temsirolimus; Bev – bevacizumab; vs. – versus				

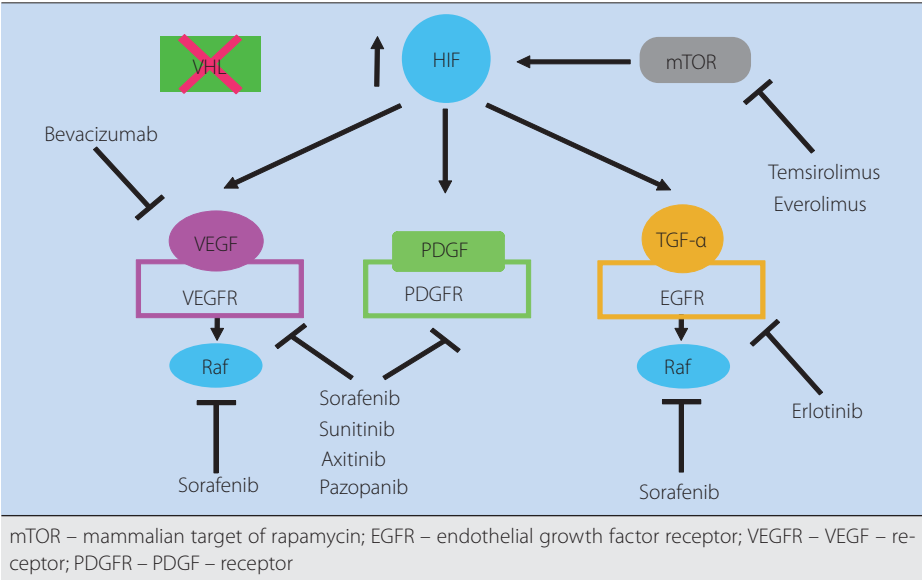
v současné době se jako první volba terapie mRCC doporučuje s výhradami jen u nemocných v dobré prognostické skupině.

Nové možnosti systémové léčby – biologická cílená terapie

Rozpoznání molekulární patogeneze konečného (světlobuněčného) renálního karcinomu v podobě abnormální funkce VHL genu (tumor supresorový gen lokalizovaný na chromozomu 3p25) umožnilo rozvoj molekulárně cílené biologické terapie. Inaktivace VHL genu a jeho produktu, VHL proteinu, vede k odblokování signální trasy zajišťující dostupnost kyslíku, zvyšuje se produkce transkripčního faktoru HIF (hypoxií indukovaný faktor) i při normální tenzi kyslíku, a to vede ke zvýšené produkci VEGF (vaskulární

endotelový růstový faktor) a aktivaci řady dalších signálních tras. VEGF je pravděpodobně nejdůležitější růstový faktor nádorové angiogeneze, který má důležitou úlohu v ovlivnění nádorového růstu většiny solidních nádorů. Zmapování dostředivých signálních tras počínajících VEGF receptory umožnilo definovat terčové struktury, jejichž zásah může vést k přerušení signální trasy pro angiogenezi (9). Jako nejslibnější se jeví tyrozinkinázové inhibitory zastavující přenos signálu směrem od intracytoplazmatické části VEGF receptoru (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib) a monoclonální protilátky neutralizující cirkulující VEGF (bevacizumab). Alternativní signální trasa je zprostředkována pomocí proteinu mTOR (mammalian target of rapamycin) ovlivňujícího signální trasu fosfatidylinositol 3-kinázy a Akt

Obrázek 3. Mechanismus inhibice signální trasy VHL/HIF



kinázy a je regulována PTEN tumor supresorovým genem. Inhibice této trasy (temsirolimus, everolimus) vede k blokadě angiogeneze a nádorové proliferace. Mechanismus účinku cílené léčby světlobuněčného karcinomu ledviny je schematicky znázorněn na obrázku 3.

Nové léky, které jsou nebo budou v blízké budoucnosti využitelné v klinické praxi, jsou uvedeny v následujícím přehledu.

Bevacizumab

Je humanizovaná monoclonální protilátka s vazbou na všechny izoformy vaskulárního endotelového faktoru VEGF. U mRCC léčba bevacizumabem v monoterapii nepředléčených pacientů ve studii II. fáze prokázala dobu do progresu 8,5 měsíce, u předléčených pacientů prodloužila dobu do progresu oproti placebo z 2,5 měsíce na 4,8 měsíce (poměr rizik 0,39, p<0-001). Účinnost a bezpečnostní profil bevacizumabu byl již ověřen v kombinaci s řadou cytostatik nebo cílených prostředků v léčbě jiných nádorových typů. Ve dvou randomizovaných studiích fáze III byl bevacizumab přidán k interferonu alfa v terapii první linie mRCC ve srovnání s INFa samotným a kombinovaná terapie měla významně delší dobu do progresu (10), s velmi příznivou tolerancí a se zachováním účinnosti v případě redukce dávky interferonu. Celková doba přežití je významně delší u kombinace s bevacizumabem v případě srovnání přežití skupin pacientů, kteří neobdrželi po progresi zkříženou terapii. Podává se nitrožilně 1 x za dva týdny v krátké infuzi.

Sorafenib

Je multikinázový inhibitor receptorů pro endotelový růstový faktor (VEGFR) 1, 2 a 3, deskriptivní růstový faktor (PDGFR), c-KIT a Flt-3, který byl původně vyvinut jako inhibitor Raf kinázy. Byl registrován k léčbě mRCC ve druhé linii po selhání cytokinů na podkladě randomizované studie IIB, ve které bylo prokázáno prodloužení doby do progresu oproti placebo (11). V přímém porovnání s interferonem alfa v první linii léčby však statisticky významně lepší výsledek nebyl prokázán. Podává se v tabletách, obvyklá dávka je 2 x denně 400 mg bez přerušení.

Sunitinib

Je perorální multikinázový inhibitor s antiangiogenní a antitumorózní aktivitou. Mezi jeho terčové struktury patří jak receptorové, tak nereceptorové tyrosinkinázy VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, DGFRα, PDGFRβ, KIT, RET a FLT3. Byl porovnáván s interferonem alfa v první linii léčby

Obrázek 4. Aktuální léčebný algoritmus: 2012 shrnutí

Léčba	Progn. sk./ selhání léčby	Dop. léčba (úroveň 1)	Další možnosti (≥ úroveň 2)
nepředléčení	příznivá nebo střední	sunitinib bevacizumab + IFN pazopanib	HD IL-2 sorafenib klinická studie observace
	nepříznivá	temsirolimus	sunitinib klinická studie
předléčení	selhání cytokinů	sorafenib	sunitinib pazopanib bevacizumab
	selhání VEGFR inhibitorů	everolimus	klinická studie
	selhání mTOR inhibitorů	klinická studie	

mRCC a prokázal více než zdvojnásobení doby do progresu (11 vs. 5,1 měsíce) a významné prodloužení přežití s 35 % redukcí rizika úmrtí (12). Je určen k terapii mRCC v první linii a je registrován též pro použití v druhé linii po selhání cytokinů. Podává se v dávce 50 mg p.o. 1 × denně po dobu 4 týdnů, následuje léčebná přestávka 2 týdny.

Pazopanib

Má podobný mechanismus účinku jako sunitinib, s poněkud rozdílným spektrem nežádoucích účinků. Pazopanib má aktivitu s mediánem doby do progresu 9–12 měsíců u pacientů dobré a střední prognózy (13), je registrován pro léčbu mRCC první linii léčby a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilé onemocnění. Podává se v tabletách, 800 mg 1 × denně, nepřetržitě.

Axitinib

Je účinný selektivní inhibitor druhé generace, který blokuje receptory pro VEGF již ve velice nízkých (subnanomolárních) koncentracích. Prokázal vyšší účinnost než sorafenib ve druhé linii léčby po selhání cytokinů nebo bioterapie (14) a očekává se jeho registrace pro tuto indikaci, léčba je perorální v dávce 2 × denně 5 mg.

Temsirolimus

Je mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor, což je polypeptidová kináza, která je bioregulační cílovou strukturou u renálního karcinomu (obrázek 3). Temsirolimus byl podáván v monoterapii nebo v kombinaci s INFα a srovnávací léčbou byl INFα samotný (15). Nemocní léčení temsirolimem měli významně delší přežití (poměr rizik pro úmrtí, 0,73; 95 % CI 0,58–0,92; P = 0,008) a přežití bez progresu (P < 0,001) než pacienti léčení interferonem samotným. V rameni s kombinovanou terapií přínos temsirolimu prokázán nebyl. V rameni s temsirolimem bylo zaznamenáno významně méně nežádoucích účinků stupně toxicity 3–4, než v rameni s in-

terferonem alfa. Temsirolimus je v klinické praxi aplikován nitrožilně, 1 × týdně, doporučuje se protialergická profylaxe.

Everolimus

Je perorální mTOR inhibitor obdobného účinku jako temsirolimus. V úvodních studiích fáze II byla prokázána jeho účinnost u nemocných předléčených imunoterapií. Při plánování studie fáze III však již byly registrovány TK inhibitory jako sunitinib a sorafenib a přibývalo pacientů předléčených bioterapií. Proto byla provedena studie zaměřená na druhou nebo třetí linii terapie nemocných s mRCC po selhání sunitinibu a sorafenibu, ale v předchozí léčbě mohly být zastoupeny i cytokiny a bevacizumab (16). V tomto uspořádání byl everolimus randomizován proti placebo, bylo dosaženo téměř dvojnásobné redukce progresí (37 % oproti 65 %; poměr rizik 0,30, 95 % interval spolehlivosti 0,22–0,40, p < 0,0001) a zdvojnásobení doby do progresu 4,0 (95 % CI 3,7–5,5) vs 1,9 (1,8–1,9) měsíců. Podává se v tabletách, v dávce 10 mg 1x denně bez přerušení.

Kritéria výběru léčby

V současné době je tedy registrováno Evropskou lékovou agenturou (EMA) 6 prostředků cílené biologické léčby pro terapii mRCC, a to v první linii sunitinib, pazopanib a kombinace bevacizumab/INFα pro nemocné v dobré a střední prognostické skupině, temsirolimus v první linii u nemocných ve skupině se špatnou prognózou, sorafenib, ale i sunitinib a pazopanib ve druhé linii po selhání cytokinů a everolimus ve druhé linii léčby po selhání TKI inhibitorů nebo bevacizumabu (tabulka 5), očekává se schválení axitinibu do druhé linie terapie.

Na obrázku 4 je uveden algoritmus systémové léčby metastazujícího konvenčního karcinomu ledviny, který vychází z výsledků klinických studií. Při výběru léčby je kromě prognostické skupiny pacienta vhodné se také řídit jeho celkovým sta-

vem, věkem a přidruženými chorobami. I když jsou dnes cílené léky pro terapii MRCC nesporným pokrokem a významné části nemocných prodlužují život v řádu 1–2 let, jen velmi malé procento nemocných zůstává bez progresu po dvou letech terapie první linie a současná taktika léčby se snaží o sekvenční podávání dostupných prostředků s různým mechanismem účinku s cílem dosáhnout co nejdelší stabilizace choroby při dobré kvalitě života a redukcí symptomů.

Nežádoucí účinky bioterapie

Vedlejší účinky této léčby nejsou zanedbatelné a jejich spektrum je výrazně odlišné od nežádoucích účinků chemoterapie a imunoterapie. Projevují se nejčastěji ve formě slabosti, kožních změn na dlaních a chodidlech a slizniční reakce v dutině ústní (sorafenib), leukopenie, zvýšený krevní tlak, hypotyreóza, průjem, nevolnost, slizniční změny a syndrom ruka-noha (sunitinib), hypertenze, vzestup transamináz, hypotyreóza (pazopanib), slizniční obtíže, pneumonitida (everolimus). Uvádí se ukončení léčby pro toxicitu až v 29% po sunitinibu a 21 % po sorafenibu a nadpoloviční počet nemocných, u kterých musela být pro nežádoucí účinky dávka redukována nebo léčba dočasně přerušena. Horší tolerance byla zaznamenána zejména u nemocných v celkovém výkonostním stavu PS 2 a horším a také u nemocných nad 70 let věku (17). Je zřejmé, že zvládání nežádoucích účinků biologické terapie klade na kliniky zvýšené nároky a často vyžaduje spolupráci specialistů z jiných oborů, jako např. dermatologie, kardiologie nebo endokrinologie.

Adjuvantní léčba

U karcinomu ledviny nebyla až dosud prokázána efektivita žádného léku na redukcii četnosti recidiv a prodloužení přežití po operaci. Vzhledem k účinnosti cílených molekulárním látek u metastazujícího onemocnění byly zahájeny klinické studie ověřující takovou účinnost u pacientů po nefrektomii. Například v klinické studii SORCE je zkoušen adjuvantní efekt sorafenibu v tříletém nebo jednoletém podání oproti léčbě placebem. Klinická studie ASSURE (ECOG 2805) srovnává po nefrektomii sunitinib, sorafenib a placebo, nejnověji byla zahájena studie VEG 113 387 testující adjuvantní podávání pazopanibu proti placebo u pacientů po operaci pro (převážně) světlolobuněčný karcinom ledviny s vysokým rizikem recidivy. Zahájeny byly též klinické studie s neoadjuvantním podáváním u lokálně pokročilých stavů, které umožní hodnocení aktivity účinných látek in vivo a identifikaci biomarkerů léčebné odpovědi v předoperační aplikaci.

Literatura

1. Novotvary 2007 ČR, ÚZIS ČR 2010. www.svod.cz.
2. Hes O, Hora M, Michal M. Nová klasifikace nádorů ledvin dle WHO 2004 – komentovaný přehled. Urol Listy 2004; 3: 40–44.
3. Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. 1. vydání, Praha, Galén, 2005: 96–98.
4. Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. 1. vydání, Praha, Galén a nakladatelství Karolinum 2005, ČR.
5. Babjuk M. Indikace chirurgické léčby u metastazujících nádorů ledvin. Ces Urol 2009; 13(1): 30–31.
6. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Clin Cancer Res 2004; 10: 6302 s–6303 s.
7. Negrier S, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 1998; 338: 1273–1278.
8. Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2 or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis. Cancer 2007; 110: 2448–2457.
9. Kaelin WG. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. Nat Rev Cancer 2002; 2: 673–682.
10. 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 Lancet 2007; 370: 2103–2111.
11. Escudier B, et al. for the TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 125–134.
12. Motzer RJ, Hutson TE and Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon (IFN) -alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC), J Clin Oncol 2009; 27: 3584–3590.
13. 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.
14. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 378: 1931–1939.
15. Hudes G, et al. For the Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon-alpha, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 2271–2281.
16. Motzer R, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma – final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010; 116: 4256–4265.
17. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2008; 53: 917–930.

Článek přijat redakcí: 13. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 6. 3. 2012

MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
milada.zemanova@vfn.cz

Komentář

**Komentář k článku dr. Zemanové „Biologická léčba karcinomu ledviny“
Urol. praxi, 2012; 13(3): 111–116.**

Urol. praxi, 2012; 13(3): 116

Karcinom ledviny tvoří pouze 2–3% všech maligních onemocnění, přesto představuje závažný medicínský problém, jelikož 30% nemocných má metastatické onemocnění již v době diagnózy a u dalších 30% nemocných se objeví metastázy v průběhu jejich života navzdory absolvování lokální léčby s radikálním záměrem, přičemž metastatický karcinom ledviny zůstává onemocněním nevyléčitelným.

Velká část pacientů je diagnostikována díky náhodnému nálezu při zobrazovacím vyšetření s malým tumorem, který umožňuje zachovný zákrok na ledvině (tzv. nephron-sparing surgery), jež v současné době představuje metodu volby, pokud je zákrok po chirurgické stránce proveditelný. U metastatického onemocnění má v indikovaných případech stále své místo cytoredukční nefrektomie.

Základem v léčbě metastatického karcinomu ledviny je především léčba systémová. Karcinom ledviny je výjimečný svým biologickým chováním v mnoha aspektech, které jej odlišují od ostatních nádorů. Hlavní místo v léčbě metastatického karcinomu ledviny má cílená biologická léčba. Její účinnost je srovnatelná s účinností této léčby u jiných solidních nádorů, kde se však v běžné praxi tolik neuplatní, zvláště u nádorů chemosenzitivních (např. karcinomu prsu), u nichž preferujeme chemoterapii pro vyšší účinnost. Chemorezistence karcinomu ledviny nám znemožňuje použití jiných protinádorových léků. Hlavním mechanismem účinku cílené biologické léčby je působení především na nadměrně exprimovaný vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), hrající klíčovou roli v procesu kancerogeneze nádorů ledvin.

Léčba metastatického karcinomu ledviny prodělala během relativně krátké doby velkou proměnu, do klinické praxe bylo zavedeno několik preparátů s významnou aktivitou v této indikaci, které se v zápětí staly léčebným standardem. Vzhledem k intenzivnímu výzkumu na poli léčby metastatického karcinomu ledviny je pro naši klinickou praxi velmi důležitý přístup k nejnovějším odborným informacím, které každoročně doplňují či upravují doporučené léčebné postupy. Při výběru terapie u konkrétního pacienta je třeba zaujmout individuální přístup s ohledem na celkový stav pacienta, komorbiditu, compliance a profil nežádoucích účinků léku. Nemocným je rovněž vhodné nabídnout nejmodernější dostupnou léčbu prostřednictvím účasti v klinických studiích, jejichž seznam je zveřejněn na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Naším cílem v léčbě metastatického karcinomu ledviny je racionálně využít možnosti chirurgické léčby, zvolit optimální sekvenci dostupných léků s minimem nežádoucích účinků za přijatelné kvality života pacienta.

MUDr. Hana Procházková-Študentová
Onkologická klinika LF UP a FN, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
hanastudentova@email.cz