

Farmakoterapie metastatického karcinomu ledviny

Bohuslav Melichar, Hana Študentová

Onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Metastatický karcinom ledviny byl dosud terapeuticky velmi obtížně ovlivnitelným onemocněním. Po více než deset let byly jedinými léky s reprodukovatelnou aktivitou u tohoto onemocnění cytokiny: interferon-alfa a interleukin-2. V posledních několika letech se však objevilo několik nových cílených léků s významnou aktivitou, která významně předčila účinnost cytokinů v této indikaci. V porovnání s jinými nádory máme však stále k dispozici relativně velmi omezený počet léků. Další klinické studie by tedy měly zhodnotit, jak využít potenciál těchto nových preparátů, zda je účinnější léčba v kombinacích, nebo je výhodnější sekvenční použití těchto léků.

Klíčová slova: cílená léčba, karcinom ledviny, bevacizumab, everolimus, interferon-alfa, interleukin-2, sunitinib, sorafenib, temsirolimus.

Farmakotherapy of metastatic renal cell carcinoma

Metastatic renal cell carcinoma has hitherto been considered a tumor poorly responsive to therapy. For more than a decade cytokines (interferon-alpha and interleukin-2) were the only drugs with reproducible activity. In recent years, targeted agents have emerged with significantly higher efficacy compared to cytokines. However, compared to other tumors we have still a relatively very limited number of active agents available. Further clinical trials should evaluate how to optimally utilize the potential of these agents. These studies may indicate whether the combination of targeted agents is superior to sequential therapy.

Key words: renal cell carcinoma, targeted therapy, bevacizumab, everolimus, interferon-alpha, interleukin-2, sunitinib, sorafenib, temsirolimus.

Onkologie 2009; 3(2): 83–87

Biologie a strategie léčby karcinomu ledviny

Biologické chování karcinomu ledviny je v řadě aspektů velmi odlišné od většiny ostatních nádorů a tyto odlišnosti se odrážejí v terapeutickém přístupu při léčbě nemocných s metastatickým karcinomem ledviny. Důležitým rysem odlišujícím karcinom ledviny od jiných nádorů je především rezistence na cytotoxické látky. Tato rezistence je pravděpodobně způsobena přítomností p-glykoproteinu, který je odpovědný za transport cytotoxických léků z cytoplazmy nádorové buňky (1). Z tohoto důvodu je většina běžných protinádorových léků u karcinomu ledviny neúčinná (2, 3). Hormonální léčba je rovněž neúčinná, jak ukazují i výsledky randomizovaných studií (4, 5).

Dalším důležitým rysem určujícím biologické chování karcinomu ledviny je vysoká tvorba cytokinu vascular endothelial growth factor (vaskulární endoteliální růstový faktor, VEGF) nádorovými buňkami (6). Vysoká produkce VEGF způsobuje nejen bohatou vaskularizaci nádorové tkáně (jak primárního nádoru, tak i metastáz), ale i tvorbu metastáz v lokalizacích, které jsou pro jiné nádory neobvyklé (např. štítná žláza, prs) (7). Vysoká produkce VEGF je také jedním z mechanismů, na které je zaměřena cílená léčba karcinomu ledviny.

Změny v koncentraci VEGF by mohly odpovídat i za spontánní regresi metastáz, která

je u karcinomu ledviny pozorována významně častěji než u jiných nádorů (8). Tento vzácný jev může být vyvolán prudkým poklesem hladiny VEGF, který může vést k apoptóze endoteliálních buněk, kolapsu cévního zásobení nádoru a jeho nekróze. Tato spontánní regrese (indukovaná nefrektomií), i když vzácná, je u metastatického karcinomu ledviny výrazně častější než u jiných primárních nádorů a tyto případy jsou dobře dokumentovány. Ve většině případů se jednalo o plicní metastázy (9, 10), spontánní regrese po nefrektomii byla však dokumentována rovněž v případech jaterních metastáz (11). Možnost spontánní regrese metastáz karcinomu ledviny je rovněž nutno vzít v úvahu při interpretaci výsledků klinických studií, kde bývá procento objektivní odpovědi často rozhodujícím hodnoceným parametrem. V jedné středně velké randomizované studii u metastatického karcinomu ledviny bylo procento objektivní odpovědi pozorováno u téměř 7 % nemocných léčených placebem (12). Z tohoto důvodu je účinnost léků, které v klinických studiích dosahují objektivní odpovědi do 10 % sporná.

Zatímco u řady jiných nádorových onemocnění produkuje primární nádor látky, které inhibují růst metastatických ložisek jinde prostřednictvím inhibice novotvorby cév (angiogeneze), je situace u karcinomu ledviny přesně opačná a primární nádor podporuje růst meta-

stáz. Z tohoto důvodu je obecná strategie léčby karcinomu ledviny odlišná. Zatímco u mnohých jiných nádorů je v případě zjištění synchronních metastáz odstranění primárního nádoru kontraindikováno a primární léčbou je léčba systémová, byla u metastatického karcinomu ledviny považována nefrektomie za základní předpoklad úspěchu systémové léčby (13, 15). Je však otázkou, zda toto platí i pro cílenou léčbu.

Základním krokem v léčbě nemocného s metastatickým karcinomem ledviny by tedy měla být nefrektomie, je však nutné si současně uvědomit limitace indikace tohoto zákroku vyplývající z provedených studií. Prodloužení mediánu přežití po nefrektomii je v řádu několika měsíců, navíc do těchto studií nebyli zařazeni nemocní ve špatném celkovém stavu nebo s mozgovými metastázami. Mortalita spojená s nefrektomií byla nízká, ze studií však byli vyloučeni nemocní s významnější komorbiditou, která by vylučovala léčbu interferonem- α . Ze studie Southwest Oncology Group se zdá, že prodloužení přežití je významnější u nemocných s performance status 0 (tj. u nemocných ve výtečném celkovém stavu, bez známek choroby). Naproti tomu jiné zkušenosti ukazují, že u méně selektované populace nemocných s metastatickým karcinomem ledviny může být nefrektomie spojena s významnou morbiditou a mortalitou, která znemožní následnou systémovou léčbu (16).

Mechanismus, kterým nefrektomie zlepšuje prognózu nemocných s metastatickým karcinomem ledviny, nebyl dosud zcela objasněn. Může se uplatnit eliminace nádorové masy produkující VEGF i jiné faktory, podporující růst metastáz, je redukována nádorová masa, takže se v příznivém směru mění poměr buněk imunitního systému a buněk nádorových, byla vyslovena i hypotéza, že za zlepšení prognózy je odpovědná přechodná renální insuficience po nefrektomii a s ní spojená metabolická acidóza, která vede ke snížení pH v nádorovém mikroprostředí, které se odrazí ve snížení růstu nádorových buněk (17).

Chirurgické odstranění solitárních metastáz u nemocných s karcinomem ledviny je smysluplné a nemocný může být tímto zákrokem vyléčen a dlouhodobá prognóza nemocných po resekci solitárních metastáz je u karcinomu ledviny relativně příznivá (5leté přežití až 50 %) (18). Solitární metastatické onemocnění obecně není navíc u karcinomu ledviny nikterak výjimečným jevem (ve srovnání s jinými nádory). V zásadě by tedy měla být metastazektomie (ať se jedná o resekci plic, mozkové metastázy i metastázy v jiných orgánech) indikována vždy, když je to technicky proveditelné a když to stav nemocného dovoluje. Metastatický karcinom ledviny však představuje systémové onemocnění a je zřejmé, že samotná lokální léčba primárního nádoru či metastázy je účinná pouze omezeně. Důležitou roli by zde měla mít léčba systémová, ale její účinnost byla do nedávné doby omezená.

Použití cytokinů v léčbě metastatického karcinomu ledviny

Nízká úspěšnost v léčbě metastatického karcinomu ledviny cytotoxickými nádorovými léky i hormonálními přípravky proto vedla ke studiu biologické terapie u nemocných s tímto onemocněním. I když je procento objektivní odpovědi po podání biologických preparátů (např. interferonu- α) nízké, ukazuje retrospektivní analýza 670 pacientů léčených chemoterapií nebo biologickou terapií (19) i randomizované studie zlepšení přežití při této léčbě (4, 20). Je třeba si však uvědomit, že účinnost biologické léčby u metastatického karcinomu ledviny je relativně nízká a je rovněž srovnatelná s účinností této léčby u jiných nádorů, důvodem použití biologické terapie u metastatického karcinomu ledviny tedy není citlivost tohoto onemocnění na biologickou terapii, jako spíše nemožnost použití jiných protinádorových léků. Biologická terapie se však tolik neuplatní u nádorů, které jsou chemosenzitivní (např. karcinom prsu nebo kolorektální karcinom), i když je účinnost

biologické terapie u těchto nádorů srovnatelná s účinností u karcinomu ledviny.

Pro léčbu metastatického karcinomu ledviny jsou v současné době používány 2 cytokiny – interferon- α a interleukin-2. Kromě těchto cytokinů byly v léčbě metastatického karcinomu ledviny zkoušeny i jiné cytokiny, včetně interferonu- γ , GM-CSF a interleukinu-12, které se však v této indikaci neuplatnily.

Daty z randomizovaných studií je nejsilněji podpořeno použití interferonu- α . V klinické praxi se používá interferon- α 2a (Roferon-A) a interferon- α 2b (Intron A). Jedná se o cytokin, který může působit řadou mechanismů účinku (21). Interferon- α má především přímý antiproliferativní účinek na nádorové buňky, včetně nádorových buněk renálního karcinomu. V nádorových buňkách může dojít k indukci diferenciaci, která je spojena se zpomalením nádorového růstu, interferon- α může však rovněž vyvolat programovanou buněčnou smrt (apoptózu). Dalším možným mechanismem účinku interferonu- α je inhibice novotvorby cév (angiogeneze), která má zásadní význam v progresi metastatického karcinomu ledviny. Interferon- α rovněž zvyšuje imunogenitu buněk (prostřednictvím zvýšené exprese HLA antigenů i jiných molekul). Konečně interferon- α stimuluje leukocytární populace odpovídající za nespecifickou (vrozenou) i specifickou (adaptivní) imunitu.

V řadě studií, které zahrnuly více než tisíc pacientů byla objektivní odpověď v průměru pozorována u 12 % nemocných (2). V jiné analýze výsledků klinických studií je udávána objektivní odpověď u 14 % pacientů (22). Prodloužení přežití u nemocných s metastatickým karcinomem ledviny bylo po podání interferonu- α prokázáno ve 2 randomizovaných studiích, i když procento objektivní odpovědi v těchto studiích bylo podstatně nižší než u výše uvedených studií nerandomizovaných. Studie britské skupiny Medical Research Council Renal Cancer Collaborators (4) prokázala zlepšení přežití po podání interferonu- α 2b (10 MU 3 × týdně) u skupiny nemocných s poměrně nepříznivými prognostickými charakteristikami. V tomto poměrně rozsáhlém souboru nemocných (randomizováno 333 pacientů) nemělo kolem 40 % nemocných provedenu nefrektomii, pouze přibližně 30 % nemocných bylo více než rok po nefrektomii, méně než 20 % nemocných mělo solitární metastázy a asi čtvrtina nemocných měla performance status 2. Přesto bylo prokázáno po léčbě interferonem- α ve srovnání s kontrolní skupinou nemocných léčených medroxyprogesteron acetátem zlepšení mediánu přežití o 2,5 měsíce i vyšší procento

objektivní odpovědi. Ve finské studii (20) byl srovnáván interferon- α 2a s vinblastinem u 160 pacientů. Na rozdíl od předchozí studie nebyla nefrektomie provedena pouze u 10 % nemocných, rovněž použitá dávka interferonu- α byla vyšší (18 MU 3 × týdně). Ve srovnání s kontrolní skupinou nemocných léčených pouze vinblastinem byl medián přežití nemocných léčených kombinací vinblastinu a interferonu- α téměř o 9 měsíců delší, ačkoliv i zde bylo procento objektivní odpovědi nízké. V novější randomizované studii bylo prokázáno, že interferon- α nezlepšuje přežití u nemocných s intermediární prognózou (23). Účinnost léčby interferonem- α je tedy pravděpodobně omezena na nemocné s příznivou prognózou.

Procento nemocných, u kterých dojde po podání interferonu- α k objektivní odpovědi, je tedy poměrně nízké a léčba je při běžně používaném dávkování (9–18 MU 3 × týdně) spojena s řadou vedlejších účinků. Kromě leukopenie a trombocytopenie, které nejsou většinou klinicky závažné, provází podání interferonu- α únava a horečky. Jednou z cest zlepšení indexu účinnosti/toxicity může být podávání pegylovaného interferonu- α . Pegylace molekuly interferonu- α má za následek prodloužení účinku po subkutánním podání, takže lze lék podávat jednou týdně. První výsledky s podáním pegylovaného interferonu- α u nemocných s metastatickým karcinomem ledviny naznačují, že by tento preparát mohl být nejméně stejně účinnou a lépe tolerovanou alternativou klasických preparátů tohoto cytokinu (24). Například v jedné klinické studii bylo podáním pegylovaného interferonu- α dosaženo objektivní odpovědi u 11 % z 57 nemocných s metastatickým karcinomem ledviny léčených v první linii (25).

Na rozdíl od interferonu- α , který má přímé antiproliferativní účinky, je aktivita interleukinu-2 pravděpodobně podmíněna stimulací nespecifické i adaptivní imunitní odpovědi na nádor, i když i zde se mohou uplatnit antiproliferativní i angiostatické účinky sekundárních cytokinů. Použití interleukinu-2 v léčbě metastatického karcinomu ledviny je podpořeno daty prokazujícími trvalou dlouhodobou odpověď na léčbu u menší části nemocných, u kterých bylo dosaženo objektivní odpovědi. U 255 nemocných léčených vysokými dávkami (600 000–720 000 IU/kg) interleukinu-2 podaného nitrožilně byla pozorována objektivní odpověď u 14 % léčených pacientů (26). Střední doba trvání této odpovědi však byla 54 měsíců (27), což se stalo podkladem pro registraci léku ve Spojených státech. Podobně mezi 1291 pacienty v 39 studiích byla

objektivní odpověď na podání interleukinu-2 pozorována v 16 % (28). Interleukin-2 je tedy účinný pouze u malé části nemocných, nitrožilní podání tohoto léku je spojeno se závažnou toxicitou (i letální) a je možné pouze na jednotkách intenzivní péče. Z těchto důvodů byla hledána schémata podání léku spojená s nižší toxicitou. Subkutánní podání interleukinu-2 je skutečně v některých studiích spojeno s výrazně lepší tolerancí, pravděpodobně však za cenu poklesu účinnosti (29). Přesto se schémata založená na subkutánním podání interleukinu-2 stala svého času základním způsobem podání tohoto léku v Evropě. V randomizované studii byla u 192 nemocných s metastatickým karcinomem ledviny srovnávána účinnost vysokých dávek intravenózního interleukinu-2 (600 000 IU/kg každých 8 dní den 1–5 a 15–19) s kombinací subkutánně podávaného interleukinu-2 (5 000 000 IU/m² 3 × denně den 1, poté 1 × denně 5 dní v týdnu 4 týdny) a interferonu-α (5 MU/m² 3 × týdně 28 dní) (30). Procento objektivní odpovědi bylo významně vyšší u nemocných léčených vysokými dávkami nitrožilně podaného interleukinu-2 (23 % oproti 10 %). U nemocných s metastatickým postižením jater nebo kostí bylo přežití významně delší při léčbě vysokými dávkami interleukinu-2. V další randomizované studii byla srovnávána účinnost intravenózního podání vysokých (720 000 IU/kg) a nízkých (72 000 IU/kg) dávek interleukinu-2 podávaného v 8hodinových intervalech (maximálně 15 dávek) s nízkými dávkami interleukinu-2, podávanými podkožně (250 000 IU/kg/den 5 dní v týdnu první týden, následně 125 000 IU/kg 5 dní v týdnu 5 týdnů) (31). Procento objektivní odpovědi bylo významně vyšší u nemocných léčených vysokými dávkami intravenózního interleukinu-2 (21 %) ve srovnání s nízkými dávkami podanými nitrožilně (11 %) a podkožně (10 %). V celkovém přežití nebyly mezi rameny studie pozorovány statisticky významné rozdíly, nicméně u nemocných s kompletní odpovědí bylo významně delší trvání odpovědi i celkové přežití při podání vysokých dávek ve srovnání s nízkými dávkami interleukinu-2 nitrožilně. Vzhledem ke skutečnosti, že podkladem pro použití a registraci interleukinu-2 u nemocných s metastatickým karcinomem ledviny byla trvalá objektivní odpověď u menší části léčených pacientů, je nutno za standardní postup této léčby považovat nitrožilní podání vysokých dávek interleukinu-2, toto však významně omezuje použití této léčby.

Jako další cesta zvýšení účinnosti léčby interferonem-α nebo interleukinem-2 může být kombinace těchto cytokinů či cytokinů s jinými

preparáty. V randomizované studii vedla kombinace intravenózně podávaného interleukinu-2 a subkutánně podávaného interferonu-α k dvojnásobně vyššímu procentu objektivní odpovědi ve srovnání s monoterapií interferonem-α nebo interleukinem-2 (32). Podání interleukinu-2 bylo spojeno s významně vyšší toxicitou a přežití nemocných léčených cytokiny v monoterapii nebo v kombinaci bylo stejné. Pravděpodobnost objektivní odpovědi byla významně vyšší u nemocných s postižením jednoho orgánu ve srovnání s nemocnými s postižením více orgánů.

U nemocných léčených interferonem-α nebo interleukinem-2 v monoterapii je po progresi účinnost léčby druhým cytokinem velmi nízká. Například u 113 nemocných (metastatické postižení jater u 34 % nemocných) léčených interferonem-α nebo interleukinem-2 po selhání druhého cytokinu byly pozorovány pouze 4 případy parciální odpovědi, ve 3 z 65 případů (5 %) nemocných léčených v druhé linii interleukinem-2 a v 1 ze 48 případů (2 %) nemocných léčených interferonem-α, v žádném z těchto případů se však nejednalo o metastatické postižení jater (33).

Jinou cestou zlepšení účinnosti biologické terapie se zdála být kombinace cytokinů s cytotoxickými léky. V Evropě byly velmi oblíbené režimy kombinující interferon-α s interleukinem-2 (podávaným většinou subkutánně) a 5-fluorouracilem. V prvních studiích byla objektivní odpověď pozorována u téměř 50 % nemocných (34), kterou se však nepodařilo v následných studiích vždy reprodukovat (35). V menší randomizované studii bylo prokázáno významně delší přežití (i procento objektivní odpovědi) u nemocných léčených kombinací interferonu-α, interleukinu-2 a 5-fluorouracilu (5). V randomizované studii byla rovněž studována kombinace interferonu-α s kyselinou 13-cis-retinovou (36). Při kombinované léčbě bylo pozorováno vyšší procento objektivní odpovědi, které však nebylo statisticky významné, trvání objektivní odpovědi u nemocných léčených kombinovanou léčbou však bylo významně vyšší. V randomizované studii byla rovněž srovnávána účinnost kombinace interferonu-α2a a interleukinu-2 s nebo bez 5-fluorouracilu (37). Procento objektivní odpovědi v obou ramenech bylo velmi nízké (1 % a 8 %), přežití pacientů se vůbec nelišilo (roční přežití 53 % a 52 %). Další randomizovaná studie ukázala významné prodloužení přežití u nemocných léčených kombinací 5-fluorouracilu, interleukinu-2, interferonu-α2a s nebo bez kyseliny 13-cis-retinové ve srovnání s nemocnými léčenými kombinací interferonu-α2a a vinblastinu (38). Jedná

se o první studii, ve které se podařilo prokázat zlepšení přežití u metastatického karcinomu ledviny při kombinované léčbě, statistická významnost byla hraniční a použité statistické postupy mohou být diskutabilní. Navíc kontrolní skupina nemocných léčených kombinací interferonu-α2a a vinblastinu byla poměrně malá a v této skupině bylo větší zastoupení nemocných, u kterých nebyla provedena nefrektomie. Neobjevily se však další studie, které by slibné závěry této studie potvrdily.

V oblasti adoptivní imunoterapie bylo studováno použití LAK (lymphokine-activated killer) buněk, TIL (tumor infiltrating lymphocytes) a dendritických buněk, i nemyeloablativní alogenní transplantace. Použití adoptivní imunoterapie je podpořeno jednou randomizovanou studií a řadou studií nerandomizovaných. V randomizované studii bylo srovnáváno přežití nemocných léčených systémovým podáním aktivovaných autologních lymfocytů v kombinaci s cimetidinem s přežitím nemocných léčených pouze cimetidinem u 90 nemocných (metastatické postižení jater u 26 % nemocných) (39). Lymfocyty získané leukaferézou byly kultivovány se supernatantem autologních aktivovaných mononukleárních buněk. Tyto lymfocyty byly po 5 dnech kultivace podány v množství 10⁹ buněk jednou měsíčně po dobu 6 měsíců. Léčba autologními lymfocyty byla dobře tolerována a přežití nemocných po adoptivní imunoterapii bylo výrazně delší než v kontrolním rameni, počet objektivních odpovědí byl rovněž vyšší (21 % oproti 5 %). Pozoruhodné bylo pozorování korelace mezi koncentrací interleukinu-1, jednoho z cytokinů odpovědných za zánětlivou reakci v supernatantech použitých ke kultivaci, a přežitím nemocných. V jiné randomizované studii srovnávající kombinaci adoptivní imunoterapie CD8⁺ TIL v kombinaci s infuzí interleukinu-2 s léčbou pouze infuzí interleukinu-2 u nemocných se synchronními metastázami bylo procento objektivní odpovědi (10 % oproti 11 %) i ročního přežití (55 % oproti 47 %) v obou ramenech prakticky identické, nicméně významná část nemocných randomizovaných k léčbě adoptivní imunoterapií (41 %) nedostala TIL z důvodu nedostatečného počtu buněk.

LAK buňky byly použity v řadě nerandomizovaných studií. Postup přípravy LAK buněk (čili buněk aktivovaných lymfokiny; termín lymfokin je zde použit pro označení cytokinu produkovaného lymfocyty) je obdobný výše uvedenému postupu přípravy autologních lymfocytů, důležitá je však přítomnost vysokých koncentrací interleukinu-2 v kultivačním mediu, která vede

k expanzi a aktivaci NK (natural killer) buněk i k aktivaci cytotoxické aktivity T-lymfocytů, která není omezena HLA systémem. Připravené LAK buňky vykazují vysokou aktivitu vůči autologním, ale i alogenním nádorovým buňkám. V randomizované studii srovnávající léčbu interleukinem-2 s léčbou kombinací interleukinu-2 a LAK buněk však nebylo popsáno zlepšení procenta objektivní odpovědi i přežití při podání kombinované léčby (28).

Ke kultivaci tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) se rovněž používá medium s interleukinem-2. Jedná se o lymfocyty izolované přímo z nádorové tkáně, mezi kterými jsou zastoupeny i lymfocyty reagující na nádorové antigeny. Výhoda TIL by měla spočívat právě v přítomnosti těchto lymfocytů se specifickou aktivitou proti nádorovým buňkám. I když byla přítomnost nádorových antigenů u lidských nádorů určitou dobu předmětem sporu, v současné době jsou identifikovány antigeny, které vyvolávají odpověď specifických T-lymfocytů u většiny lidských nádorů, včetně karcinomu ledviny (40). Využití TIL v léčbě metastatického karcinomu ledviny je kromě jiného limitováno i dostupností nádorové tkáně k jejich přípravě.

Nemyeloablativní alogenní transplantace spočívá v podání periferních kmenových buněk HLA-identické osoby. Po podání přípravného režimu (většinou kombinace cyklofosfamidů a fludarabinu), který zajistí přijetí štěpu, jsou nemocnému podány kmenové buňky dárce. T-lymfocyty dárce postupně nahradí T-lymfocyty příjemce (tzv. kompletní chimerismus), tyto lymfocyty poté mohou ničit nádorové buňky (graft-versus-tumor effect; účinek štěpu na nádor), těsně před transplantací je zahájena imunosupresivní léčba (např. cyklosporin). První výsledky použití nemyeloablativní alogenní transplantace u metastatického karcinomu ledviny se jeví jako slibné, objektivní odpověď byla popsána ve více než 50 % případů (u 10 z 19 nemocných), včetně kompletní odpovědi (41). Pozoruhodný je pozdní nástup regrese (4 měsíce po léčbě). Rini et al. (42) provedli nemyeloablativní alogenní transplantaci periferními kmenovými buňkami HLA-shodných dárců po přípravném režimu (kombinace cyklofosfamidů a fludarabinu) a s následným zajištěním takrolimem a mykofenolát mofetilem u 12 nemocných s metastatickým karcinomem ledviny. Parciální odpověď byla pozorována u 3 nemocných. Tato léčba je nicméně spojena s rizikem letality a zůstává dosud léčbou experimentální. Byla rovněž popsána léčba podáním alogenních haploidentických buněk, které byly ozářeny před infuzí. Strair et al. (43) touto meto-

dou léčili celkem 12 nemocných s metastatickým karcinomem ledviny. Regrese nádorů byla po 2–4 infuzích T-lymfocytů (0,9–3,6 × 108/kg) pozorována ve 3 případech, z toho i v jednom případě jaterních metastáz.

Cílená léčba metastatického karcinomu ledviny

Vzhledem k roli, kterou hraje novotvorba cév spojená s tvorbou VEGF u metastatického karcinomu ledviny, se nabízí možnost ovlivnit nádorové onemocnění modifikací tohoto mechanismu. V oblasti léčby cílené na VEGF se nejprve objevila data, která naznačovala účinnost bevacizumabu, monoklonální protilátky proti VEGF, v léčbě metastatického karcinomu ledviny. V randomizované studii bylo prokázáno významné prodloužení doby do progresu u nemocných léčených bevacizumabem ve srovnání s placebem u nemocných po selhání léčby cytokiny (44). Tato studie také určila vyšší dávku bevacizumabu (10 mg/kg) k testování v dalších studiích v této indikaci. V následujících studiích byly testovány perorální preparáty, které inhibují řadu receptorových tyrozinových kináz, včetně receptoru VEGF. Z těchto receptorů se terapeuticky v současné době uplatňují sunitinib a sorafenib. Podobně jako u bevacizumabu, byly tyto léky nejprve zkoušeny u nemocných po selhání cytokinů. V případě sunitinibu byla prokázána účinnost u nemocných po selhání léčby cytokiny ve studiích II. fáze, ve kterých bylo zaznamenáno vysoké procento objektivní odpovědi i významná doba kontroly onemocnění (45, 46). Účinnost sorafenibu v léčbě druhé linie byla prokázána v randomizované studii III. fáze, kde sorafenib v porovnání s placebem vedl k signifikantnímu prodloužení přežití (47).

Slibné výsledky v druhé linii se staly podkladem pro randomizované studie u dosud neléčených nemocných s metastatickým karcinomem ledviny. Ve dvou studiích byla srovnávána léčba interferonem-α (který byl v době iniciace studií uznávaným standardem léčby první linie) s kombinací interferonu-α a bevacizumabu. Jak studie AVOREN (48), tak studie CALGB 90206 (49) prokázaly signifikantní zlepšení doby do progresu 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 (50). Významné prodloužení doby do progresu i celkového přežití ve srovnání s interferonem-α bylo prokázáno rovněž pro sunitinib (51).

Bevacizumab, sunitinib a sorafenib inhibují dráhu VEGF (i když sunitinib a sorafenib mají širší účinek). Ukazuje se, že sunitinib může být účinný u nemocných po předchozí léčbě bevacizumabem (52) a že rovněž sunitinib může být účinný po předchozí léčbě sorafenibem (53). Z v současné době dvou dostupných možností cílené léčby první linie (sunitinib a interferon-α s bevacizumabem) může být z hlediska možností další sekvenční léčby výhodnější podání interferonu-α s bevacizumabem.

Druhou cílovou molekulou v léčbě metastatického karcinomu ledviny je v současné době mTOR (mammalian target of rapamycin). Z inhibitorů mTOR se v současné době v léčbě metastatického karcinomu ledviny uplatňují temsirolimus, podávaný intravenózně, a everolimus, podávaný perorálně. Po průkazu účinnosti temsirolimu v druhé linii po selhání léčby cytokiny (54) byl tento lék testován v randomizované studii III. fáze v první linii u nemocných se špatnou prognózou (55). V této studii bylo prokázáno významné prodloužení doby do progresu i celkového přežití u této skupiny nemocných. Everolimus byl studován u nemocných po selhání cílené léčby sunitinibem nebo sorafenibem, kde jeho podání vedlo v randomizované studii III. fáze k významnému prodloužení doby do progresu (56).

Závěr

Metastatický karcinom ledviny byl dosud velmi obtížně terapeuticky ovlivnitelným onemocněním. V relativně krátké době se objevilo několik léků s významnou aktivitou v této indikaci. Je nutno si však uvědomit, že v porovnání s jinými nádory máme stále k dispozici relativně omezený počet léků. Další klinické studie by tedy měly zhodnotit, jak využít potenciál těchto nových preparátů, zde je výhodnější léčba v kombinacích nebo sekvenční použití účinných léků. I na základě v současné době dostupných poznatků je nutno uvažovat o optimálním využití dostupných léků.

Literatura

1. Mickisch GH, Roehrich K, Koessig J, Forster S, Tschada RK, Alken PM. Mechanisms and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma. *J Urol* 1990; 144: 755–759.
2. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–417.
3. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 303–321.
4. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma.

- ma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 14–17.
5. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, et al. IL-2 in combination with IFN- α and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001; 85: 1130–1136.
 6. Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4233–4237.
 7. Papac RJ, Poo-Hwu WJ. Renal cell carcinoma: A paradigm of lanthan disease. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 223–231.
 8. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer: case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 416–418.
 9. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 1977; 118: 538–542.
 10. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993; 150: 463–466.
 11. Wyczolkowski K, Klima W, Bieda W, Walas K. Spontaneous regression of hepatic metastases after nephrectomy and metastasectomy of renal cell carcinoma. *Urol Int* 2001; 66: 119–120.
 12. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1265–1271.
 13. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530–2540.
 14. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon α -2b compared with interferon α -2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655–1659.
 15. Mickisch GHJ, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon- α -based immunotherapy compared with interferon α alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966–970.
 16. Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1995; 154: 32–34.
 17. Gatenby RA, Gawlinski ET, Tangen CM, Flanigan RC, Crawford ED. The possible role of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cancer after cytoreductive nephrectomy. *Cancer Res* 2002; 62: 5218–5222.
 18. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261–2266.
 19. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg W, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1928–1935.
 20. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon α -2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859–2867.
 21. Williams BRG. Interferon- α and - β : Basic principles and preclinical studies. In: eds. *Principles and Practice of the Biologic Therapy of Cancer*. Third ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2000: 194–208.
 22. Wirth MP. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 283–295.
 23. Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al. Medroxyprogesterone, interferon α -2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis. Results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 110: 2468–2477.
 24. Motzer RJ, Rakhit A, Ginsberg M, et al. Phase I trial of 40-kd branched pegylated interferon α -2a for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1312–1319.
 25. Bukowski R, Ernstoff MS, Gore ME, et al. Pegylated interferon α -2b treatment for patients with solid tumors: a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3841–3849.
 26. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 688–696.
 27. Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Fyfe G. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: S70–S72.
 28. Murray Law T, 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.
 29. Ravaud A, Delva R, Gomez F, et al. Subcutaneous interleukin-2 and interferon α in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma - less efficacy compared with intravenous interleukin-2 and interferon α . Results of a multicenter phase II trial from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Cancer* 2002; 95: 2324–2330.
 30. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133–141.
 31. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127–3132.
 32. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon α -2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272–1278.
 33. Escudier B, Chevreau C, Lasset C, et al. Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? *J Clin Oncol* 1999; 17: 2039–2043.
 34. Atzpodien J, Kirchner H, Hanninen EL, Deckert M, Fennner M, Poliwooda H. Interleukin-2 in combination with interferon- α and 5-fluorouracil for metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A: S6–S8.
 35. Tourani JM, Pfister C, Berdahl JF, et al. Outpatient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon α administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of a sequential nonrandomized phase II study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2505–2513.
 36. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, et al. Phase III trial of interferon α -2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2972–2980.
 37. Negrier S, Caty A, Lesimple T, et al. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon α with or without fluorouracil. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4009–4015.
 38. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2 and interferon-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: A prospective randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1188–1194.
 39. Osband ME, Lavin PT, Babayan RK, et al. Effect of autolymphocyte therapy on survival and quality of life in patients with metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet* 1990; 335: 994–998.
 40. Van den Eynde BJ, Gaugler B, Probst-Kepper M, et al. A new antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human kidney tumor results from reverse strand transcription. *J Exp Med* 1999; 190: 1793–1799.
 41. Childs R, Chernoff A, Contntin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloblastic allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 750–758.
 42. Rini BI, Zimmerman T, Stadler WM, Gajewski TF, Vogelzang NJ. Allogeneic stem-cell transplantation of renal cell cancer after nonmyeloblastic chemotherapy: feasibility, engraftment, and clinical results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2017–2024.
 43. Strair RK, Schaar D, Medina D, et al. Antineoplastic effects of partially HLA-matched irradiated blood mononuclear cells in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3785–3791.
 44. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-VEGF antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–434.
 45. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.
 46. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16–24.
 47. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.
 48. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon α -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
 49. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon α compared with interferon α monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5422–5428.
 50. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470–1476.
 51. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.
 52. Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3743–3748.
 53. Dudek AZ, Zolnieriek J, Dham A, Lindgren BR, Szczylik C. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 61–67.
 54. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909–918.
 55. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal Medicine* 2007; 356: 2271–2281.
 56. 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.

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
 Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
 I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
 bohuslav.melichar@fnol.cz
