

Nechirurgická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Milada Zemanová

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Katedra klinické onkologie IPVZ Praha

Léčba pokročilých a metastazujících stadií karcinomu ledviny 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, pazopanib a axitinib, monoklonální protilátka neutralizující vaskulární endoteliální růstový faktor bevacizumab a inhibitory mTOR kinázy temsirolimus a everolimus.

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

Non-surgical treatment of metastatic renal cell carcinoma

The treatment of advanced and metastatic renal cell cancer 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. Axitinib, 2nd generation tyrosinekinase inhibitor is expected to be registered.

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

Onkologie 2013; 7(2): 83–87

Úvod

Zhoubné nádory ledvin tvoří asi 2–3 % ze všech maligních onemocnění. Nejčastějším zhoubným nádorem ledviny je konvenční světlobuněčný karcinom, jehož podíl tvoří více než 70 % všech zhoubných nádorů ledviny. Důkazy o účinnosti nové biologicky cílené léčby byly získány především pro světlobuněčný karcinom, u ostatních typů jsou méně průkazné. U většiny světlobuněčných karcinomů je inaktivován VHL (von Hippel-Lindau) gen. VHL gen zodpovídá za syntézu VHL proteinu, který je kritickou komponentou buněčné signální trasy, zajišťující dostupnost kyslíku a řídící genovou expresi transkripčního faktoru HIF (hypoxií indukovaný faktor). 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 byla incidence v ČR 34,8 na 100 000

obyvatel u mužů a 19,7 u žen. V absolutních počtech to znamená celkem 1 756 nových případů u mužů a 1 039 u žen.

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. Mortalita v roce 2007 činila 38 % incidence (1).

Histologická klasifikace

V roce 2004 byla vydána nová klasifikace nádorů podle Světové zdravotnické organizace (WHO), která nahradila Heidelbergskou klasifikaci z roku 1997 i klasifikaci UICC/AICC (2). Nejčastějším zhoubným nádorem ledviny je světlobuněčný renální karcinom. Tvoří asi 70–90 % všech nádorů, jeho variantou je multilokulární cystický světlobuněčný karcinom. Papilární karcinomy jsou zastoupeny v 10–15 % a dělí se na dva podtypy, které se liší nejen morfologicky, ale i odlišnou expresí některých onkogenů. Chromofobní karcinomy se vysky-

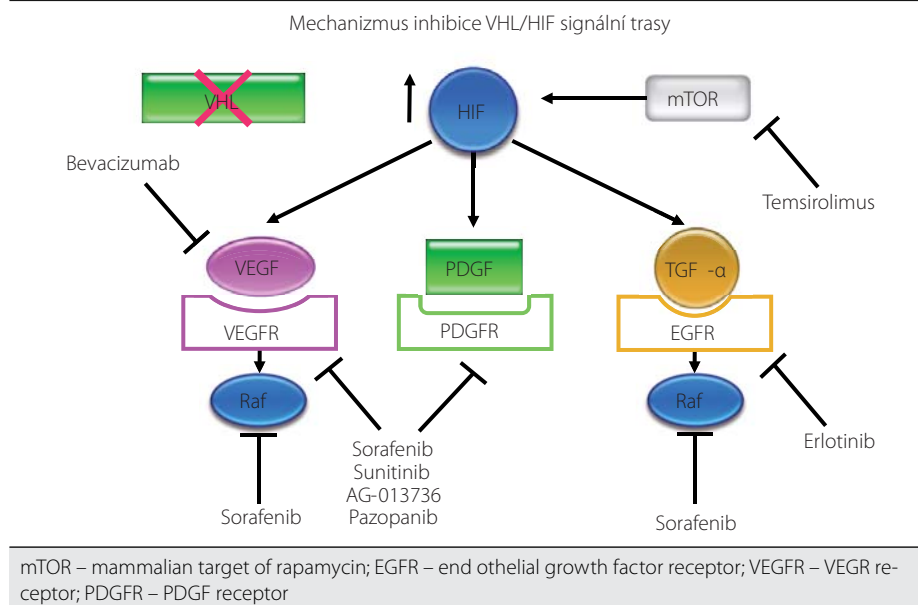
tují ve 4–5 %. Ostatní typy zhoubných nádorů (mezenchymální, smíšené mezenchymální a epitelové, neuroendokrinní, hemopoetické a germinální) jsou v dospělosti vzácné.

Prognostické faktory

Na základě retrospektivních analýz nemocných s metastazujícím renálním karcinomem byly identifikovány některé klinické charakteristiky, podle kterých lze nemocné s metastazujícím karcinomem ledviny (mRCC) zařadit do skupin s rozdílnou prognózou. Prognostická kritéria vypracovaná v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) v New Yorku byla použita při hodnocení nových léků v klinických studiích fáze III (3). Základní prognosticky nepříznivé faktory u metastazujícího onemocnění jsou shrnuty v tabulce 1.

Místo radioterapie v léčbě karcinomu ledviny

Konvenční renální karcinom patří mezi radiorezistentní nádory, zdravý parenchym ledviny má nízkou toleranci k ozáření a v okolí se nacházejí další radiosenzitivní orgány (tenké střevo, mícha), což znemožňuje aplikovat vyšší dávky

Obrázek 1. Mechanismus inhibice signální trasy VHL/HIF

záření. Kurativní radioterapie nádoru ledvin proto není standardním postupem. Ozáření tumoru ledviny lze indikovat přísně individuálně při inoperabilním stavu a při zvážení vhodnosti dalších lokálních (embolizace) nebo systémových léčebných postupů – většinou v dávce 45 – 50 Gy v 25 frakcích, nejčastěji však s paliativním záměrem při pokročilém inoperabilním stadiu provázeném lokálními symptomy – bolest, krvácení nebo při lokální recidivě. Radioterapie má své místo v terapii metastatického postižení, zejména při postižení kostí a mozku. Omezený počet mozkových metastáz (zpravidla do 4–5) lze indikovat ke stereotaktické radiochirurgii (gama-nůž), při mnohočetném postižení je prováděno paliativní ozáření celé mozkovny. Nově se do klinické praxe zavádí možnost extrakraniálního stereotaktického ozáření metastatických ložisek například v obratlích, plicích, játrech vysokou dávkou v jedné nebo několika frakcích s použitím techniky poslední generace, jako je např. robotický nůž (CyberKnife), X-nůž, RapidArc technika nebo tomoterapie (4).

Systémová léčba

Konvenční chemoterapie je u metastazujícího karcinomu ledviny prakticky neúčinná. Nepotvrdila se ani účinnost hormonální léčby, v praxi dosud někdy užívané gestageny mají pouze roborující efekt. Základní systémovou modalitou pro léčbu nemocných s metastazujícím konvenčním karcinomem ledviny byla od počátku devadesátých let minulého století imunoterapie cytokiny. Byly používány především dva prostředky, a to interleukin-2 (IL-2) a interferon alfa (IFN-α) v různých dávkách, cestách podání a kombinacích (5). Při použití vysokých dávek IL-2 bylo zaznamenáno až 20 %

objektivních léčebných odpovědí s dlouhodobým přežitím a trvalými remisemi u přibližně 5 % pacientů. Kombinace cytokinů zvyšuje počet objektivních odpovědí, ale nikoli dobu přežití. Z výsledků randomizovaných studií z poslední doby, zejména studie Percy–Quattro (6), vyplývá, že imunoterapie může být účinná ve smyslu prodloužení přežití jen u nemocných v dobré prognostické skupině podle MSKCC, ve skupině střední a špatné prognózy je její účinnost srovnatelná s placebem. Monoterapie interferonem alfa (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 porovnání s účinností nových biologických léků, ale v současné době se již jako první volba terapie mRCC nedoporučuje.

Nejčastější režimy podávání cytokinů byly tyto:

- **Interferon alfa + interleukin-2**
 - *Interleukin-2* (IL-2)- PROLEUKIN®: 18 mil. I.U./m² denně v kontinuální infuzi den 1 až 5; opakování po 6 denní pauze (indukce), dále po 3 týdnech 18 mil. I. U./m² denně v kontinuální infuzi den 1 až 5 (udržovací fáze)
 - *Interferon alfa* (ROFERON®, INTRONA®) 6 mil. I. U. S. C. 3 × týdně během každého cyklu IL-2
- **Interleukin-2 – HD IL-2 (vysokodávkovaná)**
 - *Interleukin-2* (PROLEUKIN®) 600,000 až 720,000 I.U./kg I.V. během 15 minut každých 8 hodin do projevů toxicity nebo 14 pětidenních cyklů, s 7 až 10 denní přestávkou
- **Interferon alfa**
 - *Interferon-alfa* (ROFERON®, INTRONA®) 9 mil. s. c. I. U. 3 ×

Nové možnosti systémové léčby

Rozpoznání molekulární patogeneze konvenčního (světlobuněčného) renálního karcinomu umožnilo rozvoj molekulárně cílené biologické terapie. Inaktivace VHL genu a jeho produktu – VHL proteinu vede ke zvýšené produkci VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor) a aktivaci řady dalších signálních tras. Zmapování dostředivých signálních tras počínajících VEGF receptory umožnilo definovat terčové struktury, jejichž zásah může vést k přerušení signální trasy pro angiogenezi (7). Nejúčinnější jsou tyrozinkinázové inhibitory zastavující přenos signálu směrem od intracytoplazmatické části VEGF receptoru (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib) a monoklonální protilátky neutralizující cirkulující VEGF (bevacizumab). Alternativní signální trasa je zprostředkována pomocí proteinu mTOR (mammalian target of rapamycin). Inhibice této trasy (temsirolimus, everolimus) vede k následné inhibici angiogeneze a nádorové proliferace. Mechanismus účinku cílené léčby světlobuněčného karcinomu ledviny je schematicky znázorněn na obrázku 1.

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

Bevacizumab

Je to humanizovaná monoklonální protilátka s vazbou na všechny izoformy vaskulárního endotelového faktoru VEGF. 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 (8), 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 progresu zkříženou terapii. Doporučené schéma podávání je toto:

Bevacizumab (AVASTIN®) 10 mg/kg I.V. každé 2 týdny do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity. Bevacizumab nemá v ČR pro tuto indikaci ve většině komplexních onkologických centerch úhradové dodatky.

Interferon 9 mil. s. c. I. U. 3 × týdně maximálně 52 týdnů nebo do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity, s možnou redukcí na 3 mil s. c. I. U. 3 × týdně bez rizika snížení účinnosti.

Sorafenib

Multikinázový inhibitor sorafenib 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 placebu (9). V přímém porovnání s interferonem alfa v první linii léčby však statisticky významně lepší výsledek nebyl prokázán. Sorafenib (NEXAVAR®) se doporučuje v dávce 400 mg p.o. dvakrát denně nejméně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po jídle, do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity.

Sunitinib

Sunitinib byl porovnáván s interferonem alfa v první linii léčby mRCC a prokázal více než zdvojnásobení doby do progresu (11 vs 5,1 měsíce) a významné prodloužení přežití s 35 % redukcí rizika úmrtí oproti INFa (10). Na podkladě této studie proběhla registrace FDA a EMA pro indikaci léčby MRCC v první linii a je registrován též pro použití v druhé linii po selhání imuno nebo bioterapie. Sunitinib (SUTENT®) se užívá v dávce 50 mg p.o. jedenkrát denně 4 týdny, následováno 2týdenní přestávkou, do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity.

Pazopanib

Tento TK inhibitor má podobný mechanismus účinku jako sunitinib, s poněkud rozdílným spektrem nežádoucích účinků. Pazopanib byl registrován FDA a EMA na podkladě diskontinuální studie fáze II a randomizované studie fáze III pro léčbu pokročilého renálního karcinomu (11). Podle nedávno zveřejněných výsledků studie COMPARZ je pazopanib v první linii léčby ekvivalentní sunitinibu z hlediska léčebných výsledků (PFS pazopanib 8,4 měsíce, sunitinib 9,5 měsíce, HR (95 % CI) = 1,047 (0,898–1,22)) a výhodnější z hlediska toxicity (12). Studie COMPARZ a další randomizovaná studie PISCES dále prokázaly lepší subjektivní snášenlivost pazopanibu ve srovnání se sunitinibem (13). Pazopanib (VOTRIENT®) je určen k podávání v první linii léčby pokročilého a/ nebo metastazujícího karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilé onemocnění v dávce 800 mg p.o. jedenkrát denně, na lačno, a to do progresu nebo projevů nepřijatelné toxicity.

Axitinib

Axitinib je účinný selektivní inhibitor druhé generace, který blokuje receptory pro VEGF již ve velice nízkých (subnanomolárních) koncentracích. Relativní účinnost axitinibu je 50–450× větší než inhibiční účinnost přípravků první generace. Randomizovaná studie fáze III s akronymem AXIS, porovnávající účinnost a bezpečnost axitinibu oproti sorafenibu u nemocných s pokročilým nádorem ledvin, kteří měli progresi po úvodní

systémové léčbě prokázala, že medián přežití bez progresu byl delší při léčbě axitinibem – 6,7 měsíce, než se sorafenibem – 4,7 měsíce, (4,8 vs. 3,4 měsíce po léčbě sunitinibem) a tento rozdíl byl statisticky významný (14). Axitinib je nová léčebná možnost pro 2. linii terapie pokročilého karcinomu ledvin a první prostředek testovaný proti aktivní léčbě v druhé linii cílené léčby mRCC. Užívá se v dávce 5–10 mg p.o. denně do progresu nebo nepřijatelné toxicity.

Temsirolimus

Jedná se o mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor, který byl zkoušen u nemocných v nepříznivé prognostické skupině. Temsirolimus byl podáván v monoterapii nebo v kombinaci s INFa a srovnávací léčbou byl INFa 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 závažných nežádoucích účinků, než v rameni s interferonem alfa. Temsirolimus (TORISEL®) je indikován v dávce 25 mg i.v. infuze 30 až 60 minut jedenkrát týdně, s antialergickou premedikací, do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity.

Everolimus

Jde o perorální mTOR inhibitor obdobného účinku jako temsirolimus, který je registrován pro terapii ve druhé nebo třetí linii u nemocných s mRCC na podkladě studie fáze III (RECORD) po selhání sunitinibu a/ nebo sorafenibu, ale v předchozí léčbě mohly být zastoupeny i cyto-

Tabulka 1. Prognostické faktory metastazujícího onemocnění podle MSKCC

- PS – výkonostní 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

kiny a bevacizumab (16). V tomto uspořádání byl everolimus randomizován proti placebu, bylo dosaženo téměř dvojnásobné redukce progresu (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. Everolimus (AFINITOR®) se užívá v dávce 10 mg p.o. jedenkrát denně do progresu nebo projevů neakceptovatelné toxicity.

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/INFa 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 až třetí linii léčby po selhání TKI inhibitorů nebo bevacizumabu, zatím jako poslední byl registrován axitinib ve druhé linii léčby po selhání TKI ale i temsirolimu (tabulka 2).

Při výběru léčby je kromě prognostické skupiny (tabulka 1) pacienta vhodné se také řídit jeho celkovým stavem, věkem a přidruženými chorobami. V současné době je hlavní otázkou, zda po selhání jednoho TKI nasazovat mTOR inhibitor, nebo volit

Tabulka 2. Klíčové studie účinnosti cílené terapie

Ref	Počet	Léčba	Indikace	Účinnost
(10)	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)
(8)	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)
(9)	903	Sorafenib vs. placebo	2. linie (po INF)	Medián PFS (m) 5,5 sorafenib vs 2,8 placebo (p < 0,01)
(11)	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
(12)	1110	Sunitinib vs. pazopanib	1. linie	Medián PFS (m) 9,5 sunitinib vs 8,4 pazopanib (HR [95 % CI] = 1,047 [0,898–1,22])
(14)	389	Axitinib vs. sorafenib	2. linie (po TKI)	Medián PFS (m) 4,8 axitinib vs 3,4 sorafenib (p = 0,0107)

Ref – reference; IFN – interferon; PFS – progresion free survival; m – měsíc; OS – overall survival; Tem – temsirolimus; Bev – bevacizumab; vs – versus

Tabulka 3. Algoritmus léčby mRCC – 2012

Linie léčby	Prognostická skupina / předchozí léčba	Standardní léčba	Další možnosti
První linie	Dobrá až střední	Sunitinib BEV+INF Pazopanib	Sorafenib Interleukin-2
	Špatná	Temsirolimus	Sunitinib
Druhá linie	Předchozí léčba anti-VEGF (TKI nebo BEV)	Everolimus Axitinib	Dosud nepoužitý TKI (sunitinib, sorafenib)
	Předchozí léčba cytokiny	Sorafenib Sunitinib Pazopanib Axitinib	

BEV – bevacizumab; INF – interferon-alfa; VEGF – vaskulárně endoteliální růstový faktor; TKI – tyrozinkinázový inhibitor

sekvenci TKI-TKI. Poměrně robustní nerandomizované retrospektivní studie prokazují, že sekvenci TKI lze dosáhnout celkové doby do progresu kolem 18 měsíců bez ohledu na pořadí léčiv (sunitinib a sorafenib) (17). Existují také výsledky nerandomizovaných retrospektivních studií, podle nichž je sekvence TKI-TKI-mTOR lepší než TKI-mTOR-TKI (11D) (18). Indikační omezení SÚKL umožňuje úhradu sunitinibu po pazopanibu nebo sorafenibu. U nemocných, kteří dosáhnou během terapie tyrozinkinázovým inhibitorem stabilizaci onemocnění nebo regrese nádoru (hodnoceno podle restagingu po 3 měsících léčby), lze doporučit ve druhé linii nasazení jiného tyrozinkinázového inhibitoru. Při další progresi (t.j. po dvou TKI, z nichž alespoň jeden je sunitinib nebo sorafenib) je doporučena terapie everolimem. U nemocných s prokázanou progresí po 3 měsících léčby tyrozinkinázovým inhibitorem lze doporučit ve druhé linii everolimus. U nemocných s progresí po tyrozinkinázovém inhibitoru a everolimu je možno zvážit další linii léčby některým dosud nepoužitým TKI, je ale nutno získat souhlas s úhradou od příslušné zdravotní pojišťovny. U pacientů bez odpovědi na předchozí léčbu TKI je nutné nasazení TKI po TKI a everolimu hodnotit individuálně.

Nežádoucí účinky bioterapie

I když randomizované studie prokazují poměrně dobrou toleranci nízkomolekulárních inhibitorů TKI a nižší toxicitu než interferon alfa, vedlejší účinky léčby nejsou zanedbatelné a jejich spektrum je výrazně odlišné od nežádoucích účinků chemoterapie a imunoterapie. Závažnější forma toxicity stupně 3 až 4 se ve studiích se sorafenibem pohybovala od 1 do 13%, nejčastěji ve formě slabosti, kožních změn na dlaních a chodidlech a slizniční reakce v dutině ústní. Sunitinib vykázal toxicitu 3. až 4. stupně v 16% případů, častěji je zde zvýšený krevní tlak, hypotyreóza, průjem, nevolnost a rovněž slizniční změny a syndrom ruka-noha. Hematologická toxicita je méně častá i závaž-

ná u obou preparátů, ale častěji je pozorována u sunitinibu. V registračních studiích III. fáze bývá přibližně 10% pacientů, kteří ukončili terapii pro nežádoucí účinky, nicméně při běžném podávání mimo studie je toto procento vyšší, uvádí se ukončení léčby pro toxicitu v 29% pacientů u sunitinibu, 21% u sorafenibu a nadpoloviční počet nemocných, u kterých musela být pro nežádoucí účinky dávka redukována nebo léčba dočasně přerušena (19). Pazopanib má prokázanou lepší snášenlivost i kvalitu života léčených, ale je u něj vyšší četnost hepatotoxicity a studie Comparz (12) uvádí 44% pacientů s redukcí dávky a 24% s přerušením terapie, byť krátkodobým. Existuje také poměrně málo informací o tom, zda při sekvenčním podávání biologické léčby po selhání jednoho preparátu nedochází k vystupňování toxicity. Horší tolerance byla zaznamenána zejména u nemocných v celkovém výkonnostním stavu PS 2–3 a také u nemocných nad 70 let věku. 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.

Závěr

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.

Literatura

- Novotvary 2007 ČR, ÚZIS ČR 2010. www.svod.cz.
- Hes O, Hora M, Michal M. Nová klasifikace nádorů ledvin dle WHO 2004 – komentovaný přehled. *Urol Listy* 2004; 3: 40–44.
- 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: 6302–6303.

- Šlampa P, Petera J, et al. Radiační onkologie. 1. Vydání, Praha, Galén a nakladatelství Karolinum 2007.
- 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.
- 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.
- Kaelin WG. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 673–682.
- Melichar B, Procházková-Študentová H, Vitásková D, et al. Bevacizumab in combination with IFN-α in metastatic renal cell carcinoma: the AVOREN trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(10).
- 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.
- Motzer RJ, Hutson TE, 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.
- 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.
- Motzer R, Hudson TE, Reeves J, et al. Randomized, open-label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of the COMPARZ trial. Presented at: 2012 European Society for Medical Oncology; Vienna, Austria; October 1, 2012. Abstract LBA 8.
- Escudier B, Porta C, Bono B, et al. Patient preference between pazopanib and sunitinib: Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma – PISCES study, NCT 01064310. ASCO 2012; Abstract CRA4502.
- 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.
- 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.
- Motzer R, 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.
- Büchler T, Klappa R, Melichar, et al. Sunitinib followed by sorafenib or vice versa for metastatic renal cell carcinoma – data from the Czech registry. *Ann Oncol* 2012; 23(2): 395–401. Epub 2011 May 2.
- Iacovelli R, Santoni M, Di Lorenzo, et al. Progression free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients receiving 3 targeted therapies (TTs) for metastatic renal-cell carcinoma (mRCC). *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl. 9). Abstract 818.
- 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.

Převzato z *Urol. praxi*, 2013; 14(2): 63–66.

Článek přijat redakcí: 5. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 1. 2013

MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN,
Katedra klinické onkologie IPVZ Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
milada.zemanova@vfn.cz