

Nové možnosti léčby metastatického renálního karcinomu

Alexandr Poprach, Radek Lakomý

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

Dynamický vývoj v léčebných možnostech metastatického renálního karcinomu je pozoruhodný. Ještě před několika lety jsme se domnívali, že končí éra cílené léčby a tato terapie bude nahrazena imunoterapií checkpoint inhibitory. Poté se však ukázalo, že podání samotných checkpoint inhibitorů, či jejich kombinace, nebude zřejmě u všech pacientů dostačující a u části pacientů bude vhodnější léčba kombinací cílené léčby a imunoterapie. V současné době se považuje za nejvíce aktuální podání těchto kombinací konkomitantně. I když je třeba vyčkat dat, a to jak z klinických studií, tak ale i z reálné praxe, zda sekvenční podání není léčebně srovnatelné za cenu menší toxicity. V tomto přehledu se budeme věnovat nejnovějším výsledkům studií, které zkoumají účinnost moderní léčby u pacientů s metastatickým renálním karcinomem především v první linii léčby.

Klíčová slova: renální karcinom, cílená léčba, imunoterapie, celkové přežití.

New treatment options for metastatic renal cell carcinoma

The dynamic development in the treatment options for metastatic renal cell carcinoma is remarkable. Until a few years ago, we thought that the era of targeted treatment was ending and that this therapy would be replaced by immunotherapy with checkpoint inhibitors. Subsequently, however, it turned out that the administration of checkpoint inhibitors alone, or a their combination, would probably not be sufficient, and in some patients a combination of targeted therapy and immunotherapy would be more appropriate. It is currently considered to be the most topical submission of these combinations concomitantly. Although it is necessary to wait for data from both clinical studies and real practice, whether sequential administration is not therapeutically comparable at the cost of less toxicity. In this review, we will look at the latest results of studies that examine the effectiveness of modern treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma, especially in the first-line treatment.

Key words: renal cell carcinoma, targeted treatment, immunotherapy, overall survival.

Úvod

Metastatický renální karcinom (mRCC) patří mezi onemocnění, která jsou chemorezistentní, původně používaná léčba pomocí cytokinů přinášela jen hraniční benefit vybraným pacientům s touto diagnózou, kompletní remise (CR – complete response) či dlouhotrvající parciální regrese onemocnění (PR – partial regression) byly výjimečné. Změna v léčebných možnostech přišla do České republiky v roce 2006 s možností podání sunitinibu, prvního zástupce cílené léčby tyrosinkin-

názových inhibitorů (TKI), následoval sorafenib a pazopanib a opět pro vybrané pacienty mTOR inhibitory – temsirolimus a everolimus. Obzvláště u TKI se jednalo u průlomovou léčbu, která podstatným způsobem prodloužila dobu do progresu onemocnění (PFS – progression free survival), celkové přežití (OS – overall survival) a zvýšila počet objektivních odpovědí na tuto léčbu (ORR – overall response rate). V roce 2015 jsme začali mít možnost léčit naše pacienty s mRCC nivolumabem (checkpoint inhibitor, anti-PD-1 protilátka) v rámci druhé

a vyšší linie paliativní léčby, pozoruhodné jsou poté především dlouhotrvající odpovědi na tuto léčbu. Přibližně ve stejné době se začal užívat k léčbě pacientů ve druhé linii léčby i kabozantinib (vysoce potentní TKI inhibující nejen signální dráhu VEGF, ale i MET a AXL), i zde jsme byli svědky prodloužení PFS a OS ve srovnání s TKI. Následně kombinace nivolumabu a ipilimumabu (anti-CTLA4 protilátka) zkoumaná ve studii fáze III (CHECKMATE 214) v rámci první linie léčby (u pacientů ve střední a špatné prognostické skupině dle IMDC –



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D., poprach@mou.cz

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

Cit. zkr: Onkologie. 2022;16(1):20-24

Článek přijat redakcí: 20. 7. 2021

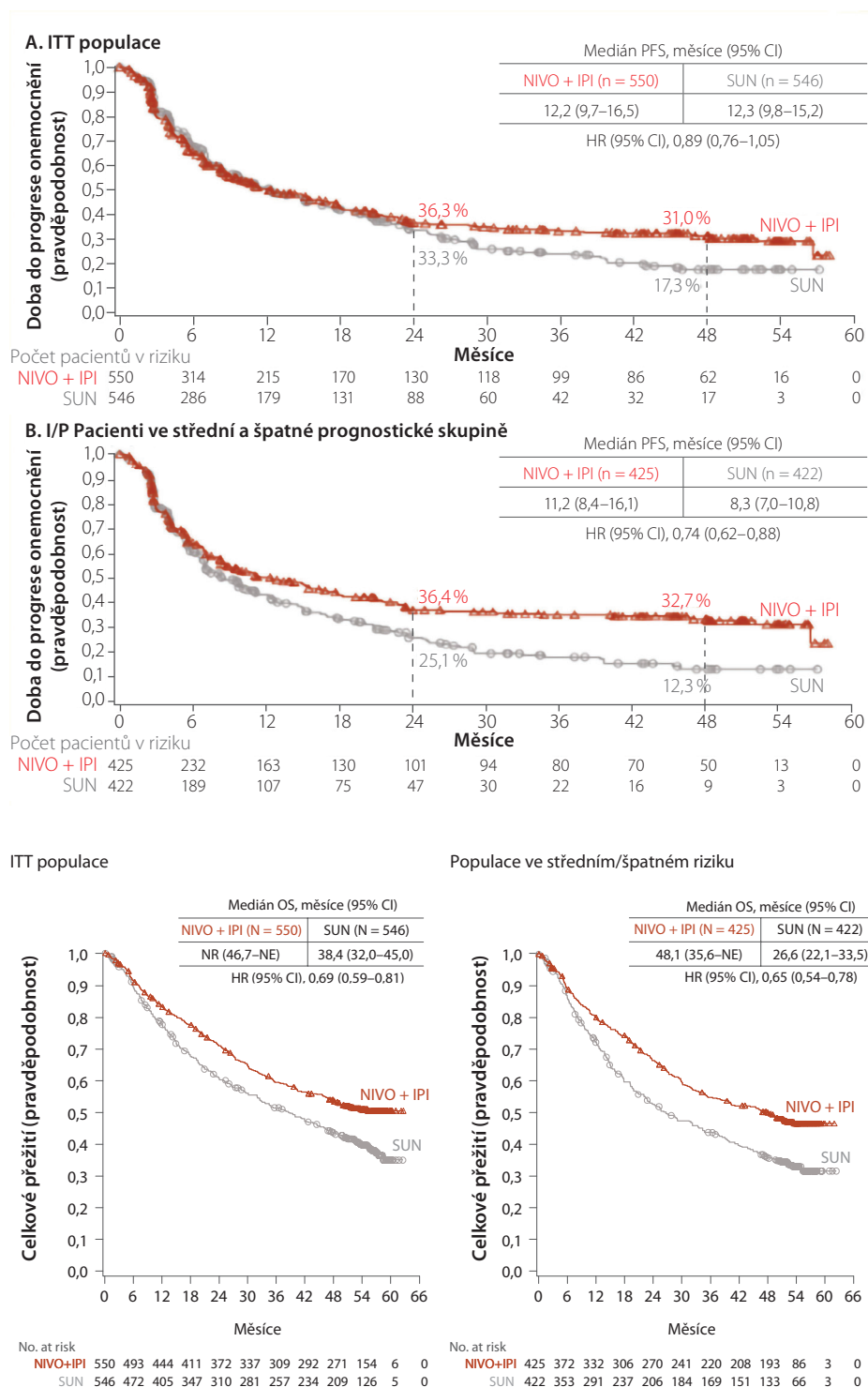
Článek přijat k publikaci: 20. 8. 2021

International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium) opět prodloužila PFS, OS a zvýšila ORR ve srovnání s TKI a znovu se jedná o průlomovou léčbu měnící budoucnost našich pacientů s mRCC (1, 2). Pokrokem bylo též zavedení terapie kabozantinibem (kabo) do první linie léčby ve stejné indikaci jako nivolumab (nivo) s ipilimumabem (ipi). Nejnovějším trendem jsou však kombinace TKI a imunoterapie (IO, imunoterapie), první výsledky ze studií s těmito kombinacemi ukazují impozantní výsledky s dlouhým PFS, OS a vysokým počtem ORR. V tomto přehledu uvedeme aktuální data z těchto studií, dále nastíníme budoucí trendy v další léčbě pacientů s mRCC a také se krátce zmíníme o roli cytoreduktivní nefrektomie v éře TKI a IO (3).

Kombinace nivolumabu a ipilimumabu, studie CHECKMATE 214

Studie CHECKMATE 214 byla studií fáze III, kde se porovnávala léčba nivo (3mg/kg) + ipi (1 mg/kg 4 dávky) vs. sunitinib (sun) – dávka 50 mg 4 týdny a 2 týdny pauza – v rámci první linie paliativní léčby pacientů s mRCC. Nedávno byly prezentovány výsledky této studie v rámci 4letého follow-up. V rámci celé studiové populace byla kombinace nivo + ipi superiorní (HR 0,69, 95% CI 0,59–0,81), co se týče OS (mediány OS u kombinace nebyl dosažen a u sun to bylo 38,4 měsíce), ve srovnání se sun, totéž platí pro pacienty ve střední a špatné prognostické skupině (HR 0,65, 95% CI 0,54–0,78) a mediány OS jsou 48,1 měsíce a 26,6 měsíců. Pravděpodobnost 4letého OS byla u ITT 53 % vs. 43,3 % a u střední/špatné prognostické skupiny to bylo 50,0 % vs. 35,8 %. ORR byly u celé studiové populace (ITT, intent- to treat) u kombinace vs. sun 39,1 % vs. 32,4 %, ve střední/špatné prognostické skupině pak 41,9 % vs. 26,8 %. Pozoruhodné jsou dosažené počty CR: u ITT 10,6 %, ve střední/špatné prognostické skupině 10,4 % a v dobré prognostické skupině pak 12 %. V dobré prognostické skupině nebyla kombinace superiorní ve srovnání se sun u PFS, OS ani u ORR. Názorné jsou pak pravděpodobnosti 4letého přežití bez progresu, kdy u ITT je to 31,0 % vs. 17,3 % a u střední/špatné prognostické skupiny pak 32,7 % vs. 12,3 % (obr. 1 – pro názornost i 4leté OS) –

Obr. 1. Pravděpodobnosti 4letého PFS a OS ve studii CHECKMATE u ITT populace a u střední/špatné prognostické skupiny pacientů



křivka plateau u IO dává velkou naději našim pacientům s mRCC (4).

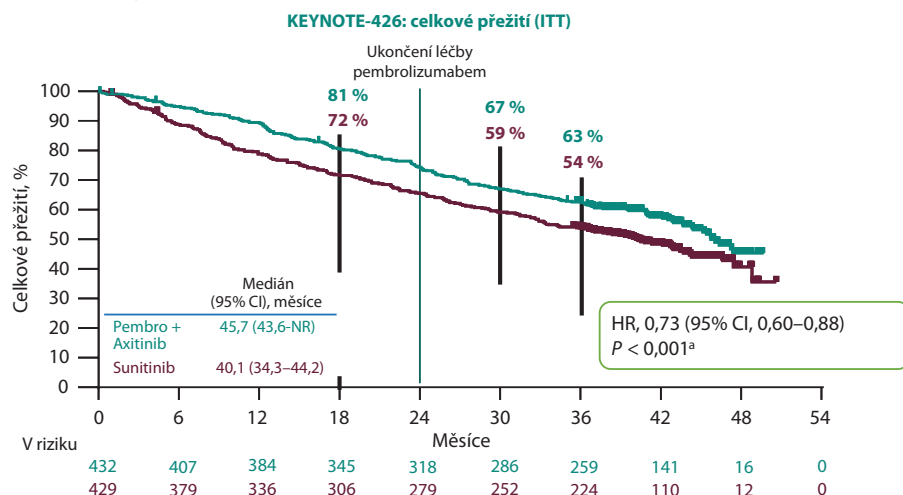
Novinkou jsou předběžné výsledky studie CHECKMATE 920 (4 různé kohorty pacientů léčených kombinací nivo + ipi), kde ve třetí kohortě byla pacienti s mRCC a neaktivními mozgovými metastázami, medián PFS byl 9,0 měsíce, medián OS zatím nebyl dosažen, ORR byl 32 %, SD byla přítomna u 40 % pacientů

a medián trvání léčebné odpovědi byl 24,0 měsíců (5)!

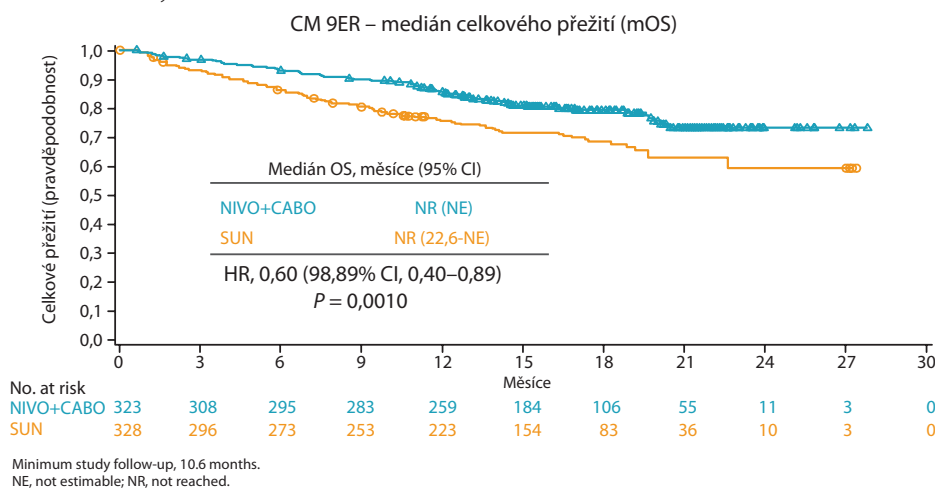
Kombinace axitinibu a pembrolizumabu

Ve studii III. fáze KEYNOTE-426 byla komparována kombinace axitinibu (axi; dávka 5 mg 2x denně) a pembrolizumabu (pembro; dávka 200 mg à 3 týdny) vs. sunitinibu (50 mg,

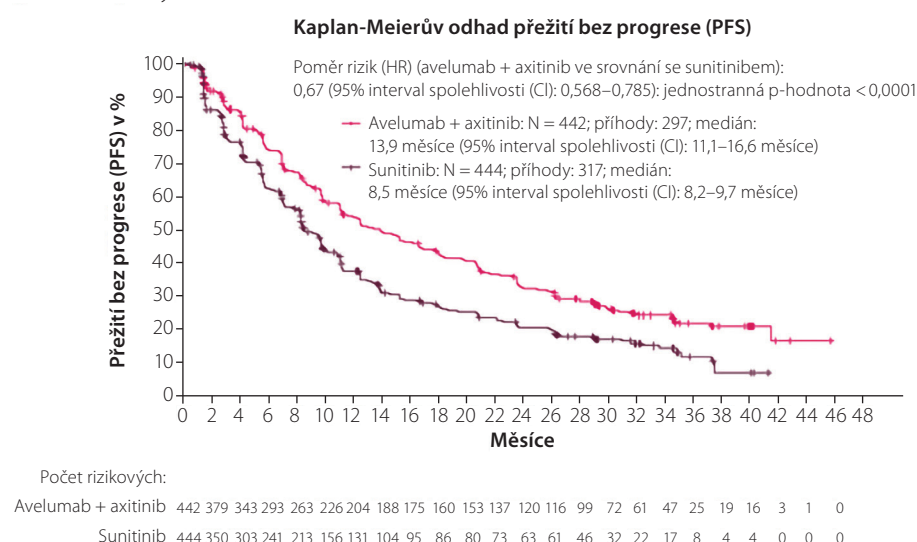
Obr. 2. Mediány OS ve studii KEYNOTE-426



Obr. 3. Mediány OS ve studii CHECKMATE 9ER



Obr. 4. Mediány PFS ve studii JAVELIN 101



režim 4 + 2) u nepředlčených pacientů s mRCC. Na konferenci ASCO 2021 byla publikována data v rámci mediánu follow-up (F/U) 42,8 měsíce. Mediány OS byly u kombinace 45,7 měsíce vs. 40,1 měsíce (HR 0,73, 95% CI: 0,60–0,88) (obr. 2). Pravděpodobnosti 42mě-

síčního OS a PFS byly 57,5% vs. 48,5% a 25,1% vs. 10,6%. ORR byly 60,4% vs. 39,6%, dosažená CR u 10,0% pacientů vs. 3,5% pacientů. Rozdíly v PFS (15,7 měsíce vs. 11,1 měsíce) a OS byly statisticky významné ve střední/špatné prognostické skupině, ne však již v dobré

prognostické skupině dle IMDC. S léčbou spojené nežádoucí účinky stupně 3 a více byly přítomny u 67,8% resp. u 63,8% pacientů (6).

Opět na konferenci ASCO 2021 byla publikována data z reálné praxe, kde autoři srovnali PFS a OS u kombinace nivo + ipi (562 pacientů) vs. pembro + axi (259 pacientů). Pravděpodobnosti 12měsíčního OS a PFS byly u těchto kombinací: 68,5% vs. 65,8% a 41,4% vs. 39,7% ($p = 0,14$) – tedy v rámci krátkého F/U nebyla zatím zjištěna statisticky významné rozdíly mezi těmito kombinacemi (7).

Kombinace nivolumabu a kabozantinibu

Ve studii fáze III CHECKMATE 9ER se srovnávala kombinace nivo + kabo (dávka nivo 240 mg à 2 týdny, kabo 40 mg denně) vs. sun (dávka 50 mg, režim 4 + 2). V rámci mediánu F/U byly mediány PFS 16,6 měsíce vs. 8,3 měsíce. Pravděpodobnosti 12měsíčního přežití byly 85,7% resp. 75,6% (HR 0,6; CI 98,89%, 0,40–0,89; $p = 0,001$) (obr. 3). ORR byly 55,7% vs. 27,1%, z toho CR u 8,0% vs. 4,6%, mediány trvání léčebné odpovědi (DOR, duration of response) byly 20,2 měsíce vs. 11,5 měsíce. Kontrola onemocnění (to je součet CR + PR + SD – stabilizace onemocnění) byla u kombinace dosažena celkem u 87,9% pacientů!!! Kombinace nivo + kabo byla superiorní ve srovnání sun bez ohledu na IMDC podskupiny, rozsah onemocnění a místa metastáz. Nežádoucí účinky stupně 3 a více byly přítomny u 75,3% pacientů s kombinací a u 70,6% pacientů se sun (8).

Kombinace avelumabu a axitinibu

Kombinace avelumabu (ave) a axitinibu (axi) prokázala svou účinnost především v registrační studii III. fáze JAVELIN 101 (dávka avelumabu 10 mg/kg à 2 týdny, axitinib 5 mg 2× denně vs. sunitinib 50 mg 1× denně, 4 + 2 režim) a tato kombinace TKI a IO je v ČR zatím jedinou dostupnou pro pacienty s mRCC v první linii léčby (v dobré prognostické skupině). Na ASCO 2021 byla prezentována 3. interim analýza, kde se potvrdila superiorita této kombinace nad sunitinibem napříč všemi rizikovými skupinami dle IMDC, bez ohledu na ECOG PS skóre, místa metastáz a stav exprese PD-L1. Mediány OS zatím nebyly dosaženy

v ITT populaci, mediány PFS jsou 13,9 vs. 8,5 měsíce (obr. 4), ORR byly 52,5 % vs. 27,3 %. Stupně 3 a více toxicity byly u kombinace přítomny u celkem 71,2 % pacientů, a u sun to bylo u 71,5 % pacientů (10).

Kombinace lenvatinibu a pembrolizumabu, lenvatinibu a everolimu

Kombinace lenvatinibu (lenva) a pembrolizumabu byla úspěšně testována ve studii III. fáze – CLEAR. Tato studie měla tři ramena, v prvním byla kombinace lenva (dávka 20 mg denně) pembro (200 mg à 3 týdny), ve druhém pak kombinace lenva (18 mg denně) a everolimus (eve; dávka 5 mg denně) a konečně ve třetím rameni byl sun (dávka 50 mg, cyklus 4 + 2). Kombinace lenva a pembro byla jednoznačně superiorní ve srovnání se sun, co se týče mediánu PFS: 23,9 měsíce vs. 9,2 měsíce (HR 0,39; 95% CI 0,32–0,49), totéž se týkalo i ORR: 71 % vs. 36,1 %, z toho CR byla přítomna u 16,1 % pacientů vs. 4,2 % pacientů. Data pro mediány OS zatím nejsou zralá, ale HR je 0,66 (95% CI 0,49–0,88). Kombinace lenva a eve byla, co se týče PFS, taktéž superiorní ve srovnání se sun, ale benefit v OS není zatím jednoznačný. Kombinace pembro a lenva byla superiorní bez ohledu na IMDC rizikové podskupiny či přítomnost cílených lézí v ledvině. Toxicita stupně 3 a více byla prvním rameni přítomna u 82,4 % pacientů (arteriální hypertenze, průjem, elevace lipáz), ve druhém pak u 83,1 % pacientů a v rameni se sun to bylo

u 71,8 % pacientů. Zdá se tedy, že se jedná o velmi slibnou kombinaci TKI a IO (11).

Trendy v léčbě mRCC

Na konferenci ASCO v květnu, ale i únoru 2021, byla prezentována řada studií naznačující budoucí trendy v léčbě. Zdá se, že přidání ipi k nivo či jiné anti-PD-1/L1 protilátce po progresi (či stabilizaci) onemocnění na této léčbě není tak efektivní, jak se očekávalo, i když je nutné vyčkat definitivním závěrům studií (např. studie OMNIWORE, TITAN – RCC) (12, 13). Zatím tedy platí, že pokud se zvažuje léčba kombinací nivo s ipi, měla by být podána hned od začátku terapie v první linii léčby a to obzvláště u pacientů s mRCC se sarkomatoidní složkou. Navíc tato kombinace (upfront) přináší velmi slibné výsledky i u nesvětlobuněčných RCC (kromě chromofobního karcinomu), kde je superiorní ve srovnání se sun, totéž platí i pro kombinaci nivo + kabo (např. studie Graham et al. a NCT03635892) (14, 15).

Samotný kabo taktéž prokázal vysokou účinnost po IO (tedy ve druhé linii paliativní léčby) u světlobuněčných RCC (studie BREAKPOINT), ale i v první linii léčby u papilárního mRCC (SWOG 1500) (16, 17).

Role cytoreduktivní nefrektomie (CN) v době IO je stále diskutována, není pochyb, že studie zkoumající její vliv na OS (retrospektivní i prospektivní) jsou zatíženy bias. Nicméně dle nejnovější dle retrospektivní studie analyzující benefit CN u kombinace TKI a IO v první linii léčby však její provede-

ní ve správné indikaci přináší benefit v OS pro pacienty s mRCC (medián OS u pacientů s CN – nedosažen, bez CN 24,5 měsíce; HR 0,53, 95% CI 0,42–0,68). Je nutné zdůraznit, že v této studii byli pacienti jen s denovo mRCC (synchronní metastázy), tedy ne s anamnézou nefrektomie v minulosti!! A zdá se to i po adjustaci na věk pacientů a rizikové skupiny dle IMDC (především to platí pro střední prognostickou skupinu) (18).

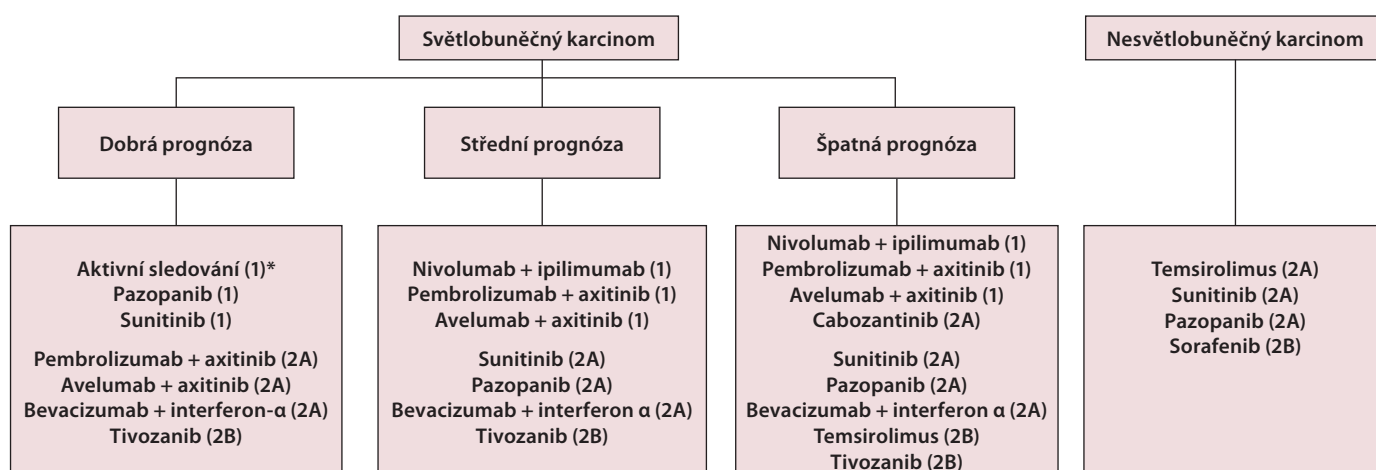
V kombinaci s TKI či IO se zkouší mnoho různých nových terapeutických látek – např. různé inhibitory HIF (hypoxií indukované faktory). Jedním z nich je MK-6482 – Belzutifan, inhibitor HIF-2 α – (studie NCT02974738), dále rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20, NCT04810078) a simlukafusp alfa (cytokin obsahující protilátku proti fibroblastovému aktivnímu proteinu α a stimulující podtyp IL-2, NCT03386721). Můžeme ještě podotknout, že IO samotná či v kombinaci s TKI se testuje i v rámci „pseudo“ neoadjuvantního podání u mRCC (např. studie CYTO-KIK- NCT04322955) nebo neoadjuvatního/adjuvantního podání, někdy s již slibnými výsledky (KEYNOTE-546, CHECMAKTE 914, IMmotion 010 či PROSPER RCC, NCT03055013) (19).

Závěr

Podobně jako i jiných onkologických diagnóz dochází k velmi rychlému vývoji nových léčebných možností u mRCC. U kombinované IO v první linii léčby vidíme sice nižší ORR ve srovnání s IO a TKI v kombinaci, ale na křivce

Tab. 1. Léčebný algoritmus pacientů s mRCC v rámci první linie paliativní léčby

Léčba mRCC první linie



*Možnost u plicních mts, světlobuněčné histologie, grade ISUP 1

OS je patrná plateau dávající šanci na dlouhodobé přežití u části pacientů. Na to, zda toto plateau bude přítomno i u kombinace IO a TKI, musíme ještě vyčkat. Tedy zatím nelze předjímat, která kombinace je lepší.

Co je však velmi pozitivní, že nyní již existuje řada prací zkoumající prediktivně prognostické modely sestávající z genových, patologických a laboratorních markerů, umožňující lepší cílení této terapie.

LITERATURA

1. Poprach A, Lakomý R. Renální karcinom a imunoterapie. *Onkologie*. 2016;10(6):251-255.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(5):706-720. doi: 10.1093/annonc/mdz056. PMID: 30788497.
3. Powles T. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):422-423.
4. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079.
5. Enamekhoo E, Olsen MR, Carthon BC, et al. Safety and efficacy outcomes with nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma and brain metastases: results from the CheckMate 920 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 39, no. 15_suppl 2021;20:4515-4515.
6. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol*. 2021;39:suppl.15:abstr.4500.
7. Zarrabi K, Handorf HA, Miron B. Real-world outcomes in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma receiving front-line axitinib plus pembrolizumab versus ipilimumab plus nivolumab. *J Clin Oncol*. 39, 2021;suppl.15:abstr.4551.

Zjednodušeně dochází k dělení nádorů do skupin dle alterace imunity, angiogeneze a jiných metabolických procesů. Některým pacientům s mRCC tak bychom mohli nabídnout jen IO či kombinaci IO (tzv. „imuno high a angio low“), či IO a TK (tzv. „imuno high a angio high“), jen TKI (tzv. „angio high a imuno low“) či kombinaci TKI a nových preparátů ovlivňujících různé patologické procesy (tzv. „angio low a imuno low“). Velmi sofistikovaný

se jeví model definující 7 podskupin RCC vytvořený recentně Motzerem a jeho týmem (20). Jeho detailnější prezentaci provedeme v některé další publikaci. Pro stručný přehled léčebných možností je v tabulce č. 1 uvedený současný doporučený léčebný postup pacientů s mRCC v rámci první linie léčby dle Modré knihy 2021 (21).

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

8. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-841.
9. Grünwald V, Powles T, Kopylov E, et al. Analysis of the CLEAR study in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC): Depth of response and efficacy for selected subgroups in the lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (PEMBRO) and sunitinib (SUN) treatment arms. *Journal of Clinical Oncology*. 39, no. 15_suppl 2021;20:4560-4560.
10. Haanen J, Larkin J, Choueiri TK, et al. Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. *Journal of Clinical Oncology*. 39, no. 15_suppl, 2021; 20:4574-4574.
11. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1289-1300.
12. McKay RR, McGregor BA, Xie W, et al. Optimized management of nivolumab and ipilimumab in advanced renal cell carcinoma: A response-based phase II study (OMNIVORE). *J Clin Oncol*. 2020;38:4240-4248.
13. Grimm MO, Schmidinger M, Duran Martinez I, et al. Tailored immunotherapy approach with nivolumab in advanced renal cell carcinoma (TITAN-RCC). *Ann Oncol*. 2019;30:suppl 5: V892.
14. Graham J, Wells C, Dudani S, et al. Effectiveness of first-line immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced non-clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:suppl.6:316-316.
15. Lee C, Voss MH, Carlo MI, et al. Nivolumab plus cabozantinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma: Results of a phase 2 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:suppl.15:4509-4509.
16. Procopio G, Pircher C, Claps M, et al. A phase II open-label study of cabozantinib after first-line treatment including an immune-checkpoint combination in patients with advanced or unresectable renal cell carcinoma: The BREAKPOINT trial (MeetUro trial 03 – EudraCT number 2018-000582-36). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:suppl.6:326-326.
17. Pal SK, Tangen C, Thompson IM Jr, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10275):695-703.
18. Fallah J, Gittleman H, Weinstock C, et al. Survival benefit of nephrectomy prior to immunotherapy-based combinations in patients with metastatic renal cell carcinoma: An FDA pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:suppl.15:4516-4516.
19. Ghali F, Patel SH, Derweesh IH. Current Status of Immunotherapy for Localized and Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Oncol*. 2019;1:7309205.
20. Motzer RJ, Banchereau R, Hamidi H, et al. Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade. *Cancer Cell*. 2020;38(6):803-817.e4.
21. Zhoubný novotvar ledviny (C64). Linkos.cz. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně Linkos.cz [online] [cit. 21.07.2021]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/27-21-zhoubny-novotvar-ledviny-c64/>.