

Světlobuněčný renální karcinom se sarkomatoidní dediferenciací v léčbě imunoterapií

Andrea Ondrušková, Hana Študentová, Anežka Zemánková

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Sarkomatoidní podtyp karcinomu ledviny se vyskytuje vzácně. Je charakteristický velmi špatnou prognózou a nízkou odpovědí na terapii tyrosinkinázovými inhibitory. Novým standardem léčby se stávají check-point inhibitory (inhibitory kontrolních bodů) v kombinaci ipilimumab + nivolumab. Tato kazuistika představuje pacienta se světlobuněčným karcinomem ledviny se sarkomatoidní dediferenciací, který byl již vstupně generalizovaný a se špatnou prognózou. Pacient byl léčen kombinací ipilimumab + nivolumab s dobrou klinickou odezvou, radiologickou odezvou v podobě stabilizace nemoci a přežitím více než 2 roky.

Klíčová slova: karcinom ledviny, sarkomatoidní dediferenciace, imunoterapie, check-point inhibitory.

Clear-cell renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation treated with immunotherapy

Sarcomatoid renal cell carcinoma occurs rarely. It is characterized by a very poor prognosis and a low response to treatment with tyrosine kinase inhibitors. Combination of the checkpoint inhibitors ipilimumab and nivolumab is becoming a new standard of treatment. The case report presents a patient with clear-cell renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation that was already generalized at presentation and had a poor prognosis. The patient was treated with the combination of ipilimumab and nivolumab, resulting in a good clinical response, a radiological response in the form of disease stabilization, and a survival of more than two years.

Key words: renal cell carcinoma, sarcomatoid dedifferentiation, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Úvod

Karcinom ledviny tvoří asi 3 % všech zhoubných nádorů v populaci. Nejčastěji se vyskytuje okolo 55. roku, a to především v mužské populaci (1). Prognózu ovlivňuje několik faktorů. Největší vliv na prognózu má histologický typ nádoru, dále pak stadium choroby a s tím související velikost nádoru. Světová zdravotnická organizace rozlišuje dle histologie 8 typů karcinomu ledviny. Nejčastějším histologickým typem je v 75 % světlobuněčný karcinom, v menší míře pak papilární a chromofobní karcinom. Jednotlivé histologické typy mají více histologicky odlišných variant, přičemž jednou z nich je sarkomatoidní dediferenciace, její výskyt je kolem 10%. Tato varianta disponuje nejhorší prognózou (2). Renální karcinomy se sarkomatoidní dediferenciací mají až v polovině případů zvýšenou expresi ligandu receptoru programo-

vé buněčné smrti (PD-L1) a silnou lymfocytární infiltraci (3, 4). Tato kombinace se u renálního karcinomu bez sarkomatoidní složky vyskytuje pouze v 5 % případů. Zmíněná kombinace předpokládá možný pozitivní efekt imunoterapie u renálních karcinomů se sarkomatoidní složkou.

Kazuistika

Tento případ popisuje 55letého muže, kuřáka (15 cig./den), který se dosud léčil pouze s gastroezofageálním refluxem. V době diagnózy byl v dobrém výkonnostním stavu.

V březnu 2020 započalo došetřování ve spádovém pracovišti pro gastrointestinální potíže (nauzea, zvracení). Endoskopicky byla zjištěna vředová choroba gastroduodena, jako vedlejší nález na ultrasonografii břicha byl zjištěn objemný tumor levé ledviny. Klinicky byl pacient bez urologické symptomatologie.

V rámci stážování choroby se doplnila počítačová tomografie břicha (CT – computed tomography) s nálezem heterogenní expanze na levé ledvině o průměru 90 mm s invazí do perirenálního tuku a akcentací Gerontovy fascie, dále byly nalezeny zmnožené lymfatické uzliny paraaortálně, parakaválně a 3 ložiska plicního procesu nejasného původu.

Po konzultaci v rámci multidisciplinárního týmu byla indikována a následně provedena v červnu roku 2020 nefrektomie. V plánu bylo odstranění metastázy plic ve druhé době.

Histologicky se potvrdila diagnóza světlobuněčného renálního karcinomu se sarkomatoidní dediferenciací, pT3apN1M1, G4, dle kritérií International mRCC Database Consortium (IMDC) se špatnou prognózou (3b. – neutrofilie, hladina hemoglobinu, doba do zahájení systémové léčby).

Vzhledem k nepříznivému výsledku histologického vyšetření a nálezů vícečetného metastatického postižení plic bylo upuštěno od plánované resekce metastázy plic a byla indikována systémová léčba kombinovanou imunoterapií ipilimumab + nivolumab.

V červenci 2020 byla zahájena 1. linie léčby kombinací nivolumab v dávce 3 mg/kg a ipilimumab v dávce 1 mg/kg. Hned po aplikaci první dávky byl průběh terapie komplikován boreliovou neuroinfekcí a následnou hlubokou žilní trombózou s nutností přerušení dosavadní onkologické léčby. Poté došlo k rozvoji imunitně podmíněné hepatopatie stupně 3 s nutností podání kortikoterapie po dobu necelých 3 měsíců s efektem. Pro vážné nežádoucí účinky imunoterapie byl pacient nadále pouze sledován. Kontrolní CT vyšetření v lednu 2021 ukázalo regresi nálezů na plicích a nejasný nálezu v lůžku ledviny. Nadále byl pouze sledován.

Následující CT z dubna 2021 zobrazilo již patrnou progresi útvaru v lůžku po nefrektomii a jednoho z ložisek plic. Pro progresi byla zahájena 2. linie léčby cabozantinibem v dávce 60 mg/den od května roku 2021. Z důvodu nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt (průjem stupně 3, nechutenství) byla dávka redukována na 20 mg/den až s následnou nutností přerušení terapie. Další CT vyšetření ukázalo nejasný plicní proces, který byl nakonec po konzultaci s plicním lékařem uzavřen jako progresie metastatického procesu a terapie cabozantinibem byla ukončena. Pacient nadále zůstal v klinicky dobrém stavu, do 3. linie léčby byla zvažována klinická studie MK-6482-005 (belzutifan vs. everolimus), pacient však nesplnil inclusion kritérium č. 3 (neabsolvoval 2 cykly imunoterapie) pro zařazení do této studie. Vzhledem k histologii a předchozí aplikaci jediné dávky imunoterapie bylo indikováno opětovně podání nivolumabu v monoterapii v dávce 240 mg à 2 týdny intravenózně po schválení revizním lékařem. V prosinci 2021 byla terapie nivolumabem v monoterapii zahájena. Léčbu pacient toleroval bez větších obtíží.

Po 6 cyklech bylo doplněno CT vyšetření, kde přetrvávala multifokální cystická formace v lůžku po nefrektomii, nicméně nález na plicích byl v regresi velikosti, celkově tedy hodnoceno jako stabilizace nemoci. Pacient dosud pokračuje v terapii bez vážnějších nežádoucích účinků a v klinicky dobrém stavu. CT vyšetření nadále hodnotí stav jako stabilizaci nemoci.

Diskuze

Tato kazuistika poukazuje na účinnost imunoterapie u pacientů se světlobuněčným renálním karcinomem se špatnou prognózou dle IMDC.

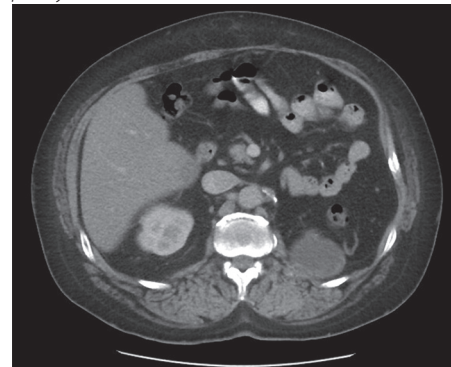
Z dosud dostupných dat vyplývá, že velmi účinnou léčbou sarkomatoidních renálních karcinomů je léčba kombinací imunoterapie nebo kombinovaná imunoterapie s tyrosinkinázovým inhibitorem.

V 1. linii léčby metastatického renálního karcinomu se střední a špatnou prognózou dle IMDC má v České republice úhradu kombinovaná imunoterapie nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg, toto platí i u karcinomů se sarkomatoidní dediferenciací.

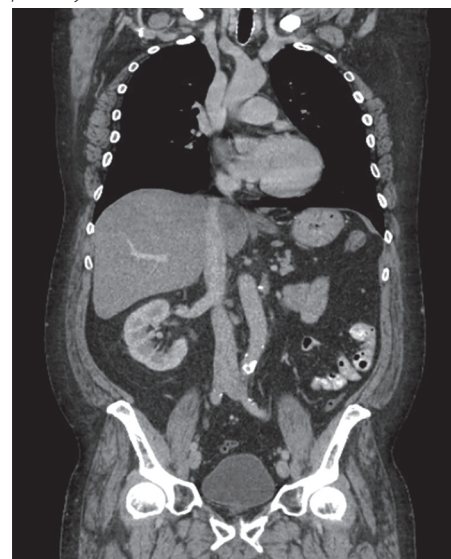
Vysokou účinnost této kombinace prokázala 3. fáze studie Checkmate 214 (nivolumab + ipilimumab versus sunitinib). Do této studie bylo zařazeno 1 096 pacientů, z toho 112 pacientů se sarkomatoidní složkou. Z podskupiny pacientů se sarkomatoidní složkou byla imunoterapie podána 60 pacientům a sunitinib 52 pacientům. Výsledky v této podskupině prokázaly v rameni s imunoterapií objektivní léčebnou odpověď u 56,7 % vs. 19,2 v rameni se sunitinibem. Kompletní remise dosáhlo 18,3 % pacientů léčených imunoterapií a žádný pacient léčený sunitinibem. Medián času do progresie i celkového přežití rovněž vyšel ve prospěch ramene s imunoterapií (doba do progresie 8,4 měsíce vs. 4,9 měsíce a celkové přežití 31,2 měsíce vs. 13,6 měsíce) (5, 6, 7).

Na základě klinických studií by měla být léčbou volby u metastatického renálního

Obr. 1. CT 9/22 expanze v lůžku po nefrektomii, příčný řez



Obr. 2. CT 9/22 expanze v lůžku po nefrektomii, podélný řez



karcinomu se sarkomatoidní dediferenciací imunoterapie jakožto nejúčinnější dostupná terapie. Dle úhradové vyhlášky lze u těchto pacientů s dobrým prognostickým skóre zvolit kombinaci avelumabu s axitinibem, u pacientů se středním a špatným prognostickým skóre lze podat kombinaci ipilimumab a nivolumab.

Závěr

Kombinovaná imunoterapie nivolumabu s ipilimumabem dosahuje u pacientů s renálním karcinomem se sarkomatoidní dediferenciací velmi dobré léčebné odpovědi. U pacientů s tímto histologickým subtypem by měla být léčba imunoterapií primárně zvažována.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209-249.
2. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur. Urol.* 2016;70:93-105.
3. Kawakami F, Sircar K, Rodríguez-Canales J, et al. Programmed cell death ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocyte status in patients with renal cell carcinoma and sarcomatoid dedifferentiation. *Cancer.* 2017;123:4823-4831.

4. Gupta S, Cheville JC, Jungbluth AA, et al. JAK2/PD-L1/PD-L2 (9p24.1) amplifications in renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation: Implications for clinical management. *Mod. Pathol.* 2019;32:1344-1358.
5. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell

Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2021;27:78-86.

6. Motzer RJ, Nizar M, Tannir DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [online]. 2018;378(14):1277-1290 [cit. 2022-11-20]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1712126.
7. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. Patients with sarcomatoid renal cell carcinoma—Re-defining the first-line of treatment: A meta-analysis of randomised clinical trials with immune checkpoint inhibitors. *Eur. J. Cancer.* 2020;136:195-203.