

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 progresse 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.

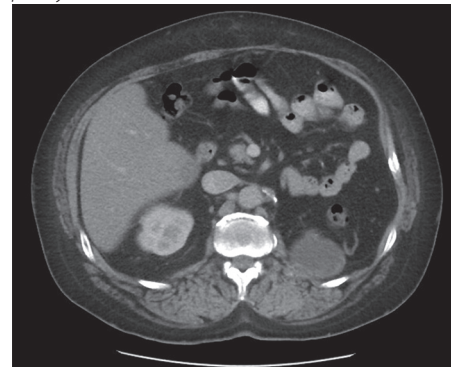
Z dosud dostupných dat vyplývá, že velmi účinnou léčbou sarkomatoidních renálních karcinomů je léčba kombinací imunoterapie nebo kombinovaná imunoterapie s tyrosinkinázovým inhibitorem.

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.

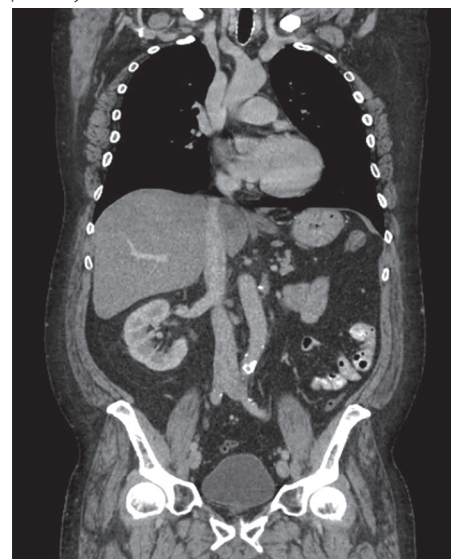
Vysokou účinnost této kombinace prokázala 3. fáze studie Checkmate 214 (nivolumab + ipilimumab versus sunitinib). Do této studie bylo zařazeno 1 096 pacientů, z toho 112 pacientů se sarkomatoidní složkou. Z podskupiny pacientů se sarkomatoidní složkou byla imunoterapie podána 60 pacientům a sunitinib 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 progresse i celkového přežití rovněž vyšel ve prospěch ramene s imunoterapií (doba do progresse 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.