

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů ve studii CARMENA

	Nefrektomie – Sunitinib (N = 226)	Sunitinib (N = 224)
Medián věku (rozpětí) – roky	63 (33–84)	62 (30–87)
MSKK kategorie rizika – n (%)		
Střední riziko	125 (55,6)	131 (58,5)
Vysoké riziko	100 (44,4)	93 (41,5)
Grade tumoru dle Fuhrmanové – n/celkem n (%)		
1–2	77/150 (51,3)	82/156 (52,6)
3–4	73/150 (48,7)	74/156 (47,4)
Stadium N – n/celkem n (%)		
N0	23/66 (34,8)	18/49 (36,7)
N1	13/66 (19,7)	6/49 (12,2)
N2	7/66 (10,6)	13/49 (26,5)
Nx	23/66 (34,8)	12/49 (24,5)
Medián velikosti primárního nádoru (rozpětí) – mm	88 (6–200)	86 (12–190)
Medián počtu metastatických lokací (rozpětí)	2 (1–5)	2 (1–5)
Medián objemu tumoru (rozpětí) – mm	140 (23–399)	144 (39–313)
Lokalizace metastáz – n/celkem n (%)		
Plíce	172/217 (79,3)	161/221 (72,9)
Kosti	78/217 (35,9)	82/221 (37,1)
Lymfatické uzliny	76/217 (35,0)	86/221 (38,9)
Ostatní	78/217 (35,9)	90/221 (40,7)

byl medián OS 19,0 měsíců s CN a 23,4 měsíců se samotným sunitinibem (HR 0,92; 95% CI: 0,60–1,24) a pro MSKCC špatné riziko (n = 193) 10,2 měsíců, respektive 13,3 měsíců (HR 0,86; 95% CI: 0,62–1,17). Non-inferiorita byla také nalezena ve dvou analýzách, které zahrnovaly pacienty dle dokončeného protokolu v rameni CN, kteří buď nepodstoupili operaci (n = 16) nebo nedostali sunitinib (n = 40) a pacienty v rameni pouze se sunitinibem, kteří nedostali studovaný lék (n = 11). Medián PFS v ITT (intention-to-treat) populaci byl 7,2 měsíců s CN a 8,3 měsíců se samotným sunitinibem (HR 0,82; 95% CI: 0,67–1,00). Míra klinického přínosu, definovaná jako kontrola onemocnění po dvanácti týdnech, byla 36,6 % u CN a 47,9 % u samotného sunitinibu (p = 0,022). Je třeba poznamenat, že 38 pacientů v rameni se samotným sunitinibem vyžadovalo sekundární CN kvůli akutním symptomům nebo kvůli úplné nebo téměř úplné odpovědi. Medián doby od randomizace k sekundární CN byl 11,1 měsíců. Studie CARMENA je ale často kritizována pro pomalý nábor pacientů, až 17% cross-over v rámci ramen. Dále do studie nebyli zařazeni pacienti v dobré prognostické skupině.

Další randomizovanou studií, která hodnotila načasování CN a systémové léčby, byla studie SURTIME (14). Studie EORTC SURTIME prokázala, že sekvence CN a sunitinibu neovlivnila PFS (HR 0,88; 95% CI: 0,59–1,37, p = 0,569). V analýze sekundárního cíle byl

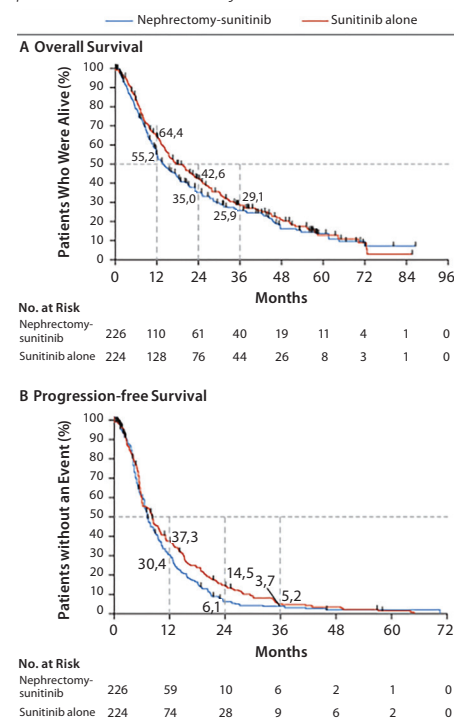
však pozorován silný přínos OS ve prospěch přístupu s odloženou CN v populaci ITT s mediánem OS 32,4 (rozmezí 14,5–65,3) měsíců v rameni s odloženou CN oproti 15,0 (9,3–29,5) měsíců v bezprostřední větvi CN (HR 0,57; 95% CI: 0,34–0,95, p = 0,032). Zdá se, že přístup odložené CN selektuje pacienty s inherentní rezistencí k systémové léčbě (14). Studie měla řadu metodických chyb, a tak jsou její závěry v dnešní době považovány spíše za průzkumné. Obdobné poznatky zaznamenaly také studie jednoramenné fáze II (15, 16).

Navíc odložená CN a operace až po léčbě sunitinibem se zdají být bezpečné, což s jistotou opatrností podporuje zjištění jediné dostupné randomizované studie. U pacientů se slabým výkonostním stavem nebo nízkým rizikem dle IMDC kritérií (International Metastatic RCC Database Consortium), malým primárním tumorem a vysokým metastatickým objemem a/nebo sarkomatoidním tumorem, se CN nedoporučuje (17). Tyto údaje potvrzuje také studie CARMENA a předoperační léčba cílená na VEGFR následovaná CN se zdá být přínosná (18).

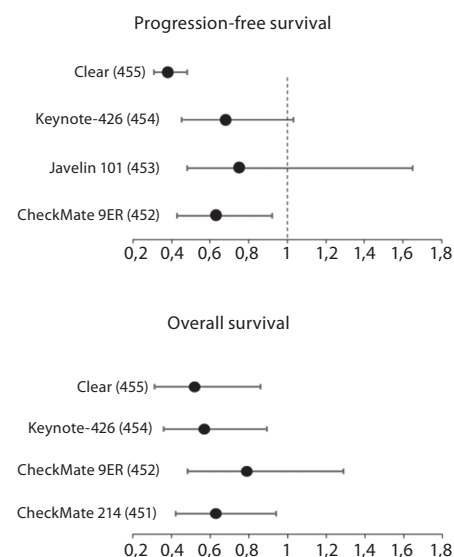
Imunoterapie a postavení nefrektomie v léčbě mRCC

Od publikace výsledků studie CARMENA a SURTIME se doporučení pro léčbu první linie pro pacienty s ponechaným primárním nádorem změnila na kombinaci IO + IO. Terapie

Obr. 1. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití a přežití bez známek progresu v ITT populaci studie CARMENA. Svislá přerušovaná čára indikuje OS resp. PFS po jednom, dvou a třech letech. Vodorovná přerušovaná linie ukazuje medián



Obr. 2. Analýza podskupin pacientů s mRCC léčebných kombinací IO+IO vs. sunitinib s ponechaným primárním nádorem. Forest plot se znázorněním HR (95% CI) pro kombinaci IO+IO vs. sunitinib



sunitinibem nebo monoterapiemi jinými VEGFR-TKI je vyhrazena pro ty, kteří netolerují kombinaci checkpoint inhibitory nebo nemají přístup k těmto lékům. Jasně důkazy, týkající se CN, nejsou pro kombinace checkpoint inhibitory k dispozici. Pokud vezmeme v úvahu registrační studie na léčbu checkpoint inhibitory, tak zde bylo až 30 % pacientů s primár-