

oproti otevřenému přístupu a měly by být preferovány. U malých nádorů (do 3 cm) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo invazivní radiologický zákrok (například radiofrekvenční ablace). I v případě metastatického onemocnění má chirurgie důležité místo a u pacientů by se měla zvažovat resekce metastáz. Dalším postupem zlepšujícím vyhlídky pacientů s metastatickým RCC je cytoredukční nefrektomie (3–5).

Až 50 % nemocných je u nás diagnostikována ve stadiu I, na opačném konci pomyslného spektra je 20 % pacientů již s metastázami v době prvního záchytu onemocnění. U přibližně 25–30 % pacientů operovaných pro lokalizované nebo lokálně pokročilé onemocnění je generalizace zjištěna metachronně, tedy až později po radikálním odstranění primárního nádoru.

Prognóza pacientů s renálním karcinomem po nefrektomii záleží především na klinickém stadiu onemocnění a dalších parametrech, jako jsou stupeň diferenciac (grade) nádoru a přítomnost symptomů onemocnění před operací. Základní stratifikační schéma pro odhad rizika po radikální nefrektomii je UCLA Integrated Staging System (UISS) (Tabulka 1). Adjuvantní léčba má za úkol snížit riziko recidivy. U RCC je již mnoho let zkoušena řada strategií adjuvantní léčby, v posledním desetiletí tyrozinkinázové inhibitory a inhibitory mTOR a pak nejnověji inhibitory imunitních kontrolních bodů.

Adjuvantní léčba tyrozinkinázovými inhibitory a inhibitory mTOR

Nejnadějnější se zprvu jevila studie S-TRAC, kde byl adjuvantně podáván sunitinib. Do této prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené studie fáze 3 bylo zařazeno 615 pacientů v 99 centrech v 21 zemích včetně České republiky. Pacienti byli ve stadiu T3 nebo vyšším a/nebo s postižením regionálních lymfatických uzlin. Byla vyžadována histologie karcinomu z jasných buněk ledvin, žádná předchozí systémová léčba a výkonnostní stav ECOG 0–2 (6). První analýzy přežití prokázaly prodloužení doby do rekurence a na sklonku roku 2017 došlo v USA na základě těchto výsledků k registraci sunitinibu k adjuvantní terapii. Podle finální analýzy však celkové přežití nebylo prodlouženo – dochází tedy jen

Tab. 1. Stanovení míry rizika dle UISS pro pacienty bez uzlinových a vzdálených metastáz (N0 M0) (University of California Los Angeles Integrated Staging System)

Riziková skupina	Prognostické skupiny	Grade dle Fuhrmanové	ECOG status	5leté nádorově spec. přežití (%)
Nízké riziko	1	1–2	0	91,1
Střední riziko	1	1–2	1 nebo více	80,4
	1	3–4	Jakýkoliv	
	2	Jakýkoliv	Jakýkoliv	
	3	1	Jakýkoliv	
	3	2–4	Jakýkoliv	54,7
Vysoké riziko	3	2–4	1 nebo více	
	4	Jakýkoliv	Jakýkoliv	

k odložení recidivy, nikoli jejímu zamezení, a to za cenu značných nákladů a toxicity.

V další studii fáze III ASSURE byly u pacientů se středně nebo vysoce rizikovým RCC po kompletní resekci testovány léky sunitinib versus sorafenib versus placebo. Léčba byla plánovaná na 1 rok. Medián doby do relapsu (disease-free survival, DFS) dosáhl 5,8 roku pro sunitinib, 6,1 roku pro sorafenib, 6,6 roku pro placebo. Tato studie je tudíž negativní, možná i vinou zařazení příliš velkého počtu pacientů se středním rizikem (7).

Ve studii fáze III PROTECT se hodnotila účinnost a bezpečnost pazopanibu ve srovnání s placebem u pacientů s lokálně pokročilým RCC s vysokým rizikem po nefrektomii. Zařazeno bylo 1 538 pacientů, studiová léčba probíhala (podobně jako ve studiích ASSURE a S-TRAC) 1 rok. Problémem této studie bylo, že během jejího provádění došlo ke snížení dávky pazopanibu z 800 mg na 600 mg denně ve snaze snížit nežádoucí účinky. Tímto manévrem se však, zdá se, také zlikvidoval původní potenciál prokázat prodloužení přežití (8).

Studie EVEREST, randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze 3, hodnotila účinnost adjuvantního everolimu po resekci renálního karcinomu. Studie zahrnovala pacienty se středně vysokým až velmi vysokým rizikem recidivy a zahrnovala 1 545 účastníků, kteří dostávali buď 10 mg perorálního everolimu denně, nebo placebo po dobu 54 týdnů po nefrektomii. Po mediánu sledování 76 měsíců everolimus významně neprodloužil přežití bez recidivy ve srovnání s placebem, přičemž 5letá míra přežití bez recidivy byla 67 % u everolimu oproti 63 % u placeba. Výsledky, zejména ve skupině s velmi vysokým rizikem, naznačovaly určitý přínos (HR 0,79; $p = 0,022$), ale celkově nepodpořily adjuvantní everolimus u pacientů s karcinomem ledviny. Nežádoucí účinky vyso-

kého stupně byly výrazně častější ve skupině s everolimem a postihovaly 46 % léčených (9).

Imunoterapie

Studie IMmotion010 zkoumala účinnost adjuvantního atezolizumabu oproti placebu v prevenci recidivy u pacientů s RCC po resekci. Bylo zařazeno 778 pacientů, medián přežití bez onemocnění byl (DFS) 57,2 měsíce u atezolizumabu a 49,5 měsíce u placeba s poměrem rizik 0,93 ($p = 0,50$), což ukazuje, že u atezolizumabu nedochází k významnému zlepšení. Bezpečnostní profil byl celkem příznivý, ale léčba tedy neprokázala očekávaný přínos v prevenci recidivy onemocnění (10).

Studie PROSPER (ECOG-ACRIN EA8143) fáze III porovnávala perioperační nivolumab proti observaci u pacientů s RCC podstupujících nefrektomii. Přes velké naděje na imunitní priming výsledky neprokázaly zlepšení přežití bez recidivy (RFS), přičemž obě ramena vykazovala podobné výsledky (HR: 0,97; $P = 0,43$). Studie nezaznamenala žádné významné rozdíly v celkovém přežití v době analýzy a u 20 % pacientů léčených nivolumabem se vyskytly závažné nežádoucí účinky. Studie dospěla k závěru, že perioperační nivolumab nepřináší výhodu v RFS (11).

Studie CheckMate 914 testovala kombinaci nivolumabu a ipilimumabu oproti placebu jako adjuvantní terapii pro lokalizovaný RCC po nefrektomii. Dvojité zaslepená studie zahrnovala 816 pacientů a neprokázala žádný významný rozdíl v DFS mezi léčenou skupinou a skupinou s placebem. Medián DFS nebyl dosažen v léčené skupině a byl 50,7 měsíce ve skupině s placebem, s poměrem rizik 0,92 ($p = 0,53$). Podle očekávání se ve skupině s aktivní léčbou pozorovala vysoká míra nežádoucích účinků stupně 3–5, což vedlo k vysokému procentu přerušení léčby (32 %) (12).