

Ze světových i našich statistik vyplývá, že renální karcinom se stává neustále větší hrozbou. Je patrný nárůst především křivky incidence, mortalita mírně klesá. Ve srovnání se statistikami ze Spojených států je v našem regionu nejhorší poměr mezi incidencí a mortalitou. Není zcela jasné, co je příčinou tohoto jevu, je ale zřejmé, že za mortalitu odpovídá vysoké procento pokročilých onemocnění.

Pokročilé onemocnění renálním karcinomem je definováno jako T4 N0 M0 či jakékoliv T a N a M1. Většina těchto pacientů je považována za nevyléčitelné. Inoperabilní onemocnění je doménou systémové léčby. Chemoterapie neprokázala významnější terapeutické účinky. Za slibnější byla dosud považována imunoterapie. V randomizovaných trialech SWOG 8949/EORTC 30947 byl za základ systémového působení zvolen interferon alfa 2b. Cílem bylo zhodnotit, zda cytoreduktivní nefrektomie dokáže zlepšit terapeutické výsledky. Byl stanoven předpoklad, že cytoreduktivní nefrektomie může zlepšit imunitní odpověď organismu a tím dosažené celkové odpovědi. Medián přežití u pacientů s nefrektomií byl 13,6 měsíců vedle 7,8 měsíců u pacientů bez nefrektomie. Na základě těchto výsledků je dnes obecně připouštěn fakt, že nefrektomie má předcházet imunoterapii. Další imunogenní látkou v léčbě metastatického renálního karcinomu je interleukin 2 (IL-2). Tento dosahuje přibližně stejný počet celkových odpovědí jako interferon alfa, tj. kolem 15%, 7% dosahuje kompletních remise (CR). Významné bylo zjištění, že existuje část pacientů, kteří významně profitují z dosažené CR. Asi u 60% z této skupiny nebyl v desetiletém sledování zachycen relaps onemocnění. Dosavadní léčebné zkušenosti metastatického renálního karcinomu tedy lze shrnout, že je dosahováno malého procenta navozených remisí onemocnění a u velmi malé skupiny pacientů lze dosáhnout téměř kurabilních výsledků.

Renální karcinom se stal v poslední době objektem zájmu při využití nových, biologických léků. Antiangiogenního účinku prostřednictvím inhibice proteinu VEGF je využito u bevacizumabu, inhibice intracelulární části tyrosinkinázových receptorů pro VEGF, PDGFR aj. se využívá u tzv. malých molekul jako jsou sunitinib, sorafenib, valatinib, axitinib. Blokáda intracelulární části receptorů pro PDGF a VEGF na pericytech a endotelích vede k inhibici signálních cest vedoucích k nádorové angiogenezi.

Výsledky léčby sunitinibem dokumentovaly dva trialy fáze II. Oba trialy zařazovaly pacienty předléčené imunoterapií, v trialu II bylo v zařazovacích kritériích požadováno radiografické stanovení progresu onemocnění a nutnost předchozí nefrektomie.

NÁDORY LEDVIN

Oba téměř shodně vykazovaly dosažené odpovědi (trial I: 36%, trial II: 35%), trvání odpovědi v trialu II bylo publikováno 27 týdnů, v trialu I pak 54 týdnů.

Výborné výsledky dosažené u předléčených pacientů iniciovaly vznik randomisovaného trialu fáze III, kde sunitinib byl randomisován s interferonem alfa (IFN alfa) u pokročilého renálního karcinomu dosud nepředléčeného. Výsledky byly demonstrovány na ASCO 2006. Celkem bylo zařazeno do obou ramen 750 pacientů, k době hodnocení bylo 632 na živu. Doba do progresu v rameni se sunitinibem byla 47,3 měs. proti 27,9 měs. v rameni s IFN alfa. V celkové odpovědi u sunitinibu bylo dosaženo 35,7% proti 8,8% v rameni s IFN alfa. V době hodnocení zemřelo 49 pacientů mezi léčenými sunitinibem a 65 pacientů léčených IFN alfa.

Na základě těchto výsledků se stal sunitinib registrovaný pro II. linii léčby pro pokročilý renální karcinom v USA i v EU, pro I. linii léčby byl již zaregistrován v USA.

My jsme měli možnost podávat sunitinib u pacientů s generalizovaným renálním karcinomem předléčených imunoterapií v rámci specifického léčebného programu. Do léčby bylo zařazeno celkem 14 pacientů, hodnoceno pro efekt bylo 13 pacientů. Nábor pacientů probíhal v období 3.2006 do 10.2006. Jednalo se o pacienty předléčené imunoterapií nebo imunoterapií a chemoterapií. Sunitinib byl podáván standardně v dávce 50 mg/den, doba podávání byla 28 dnů, interval 6 týdnů. Průměrný počet podaných cyklů k 31.1.2007 byl 4,5 cyklu. Efekt léčby byl hodnocen po 2-3 cyklech.

Nejlepší dosažené odpovědi byly u sledované skupiny progresu onemocnění 2x, stabilizace onemocnění 7x, parciální remise 4x. Léčba byla ukončena dosud u 5 pacientů, u čtyřech byl důvod k ukončení stanovení progresu, u jednoho pacienta po 5 cyklech vzniklá intolerance. Maximálně počet podaných cyklů byl dosud v léčené skupině celkem šest a to u pěti pacientů, kteří dále pokračují v léčbě.

Stran nežádoucích účinků byla popsána únava, slabost, bolesti svalů, kloubů, hypertenze. Výrazné byly kožní a pigmentové projevy. U pacientů docházelo k vybělení vlasů, obočí, řas a žluté zbarvení kůže, nejvíce patrné v obličejí. Toto nebylo v souvislosti se zvýšenou hladinou bilirubinu, po vysazení léčby v mezidobí mezi jednotlivými cykly barevný kolorit kůže vymizel. Z kožních projevů byly dále popsány lehčí exantém a projevy hand foot syndromu – zarudnutí plosek a dlaní, lehčí puchýřnaté projevy na konečcích prstů s naznačeným nebolestivým olupováním kůže. Ze slizničních projevů byly většinou patrné pouze známky přecitlivělosti dutiny ústní, bez ulcerací či superinfekcí. Pouze u jedné pacientky bylo zaznamenáno závažnější krvácení ze sliznice ústní, vedoucí po prvním cyklu k přerušení léčby. Stav nebyl v přímé souvislosti s výrazným poklesem trombocytů ale s pokročilou parodontosou. Z laboratorních projevů byly zaznamenány lehčí leukopenie, u jedné pacientky byla vedle hypertenze, trombocytopenie G 3, hepatotoxicita s icterem důvodem k vyřazení ze studie po pěti cyklech studiové léčby. Nevolnost popisovaná pacienty byla vesměs lehčí, intenzita nevolnosti byla přímo úměrná rozsahu onemocnění. U pacientů v celkové dobrému stavu, nebyly nežádoucí účinky na překážku k dlouhodobému podávání medikace.