

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

Biologická léčba renálního karcinomu

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce: PhDr. Zdeňka Kudláčková, Ph.D.

Konzultant: MUDr. Jakub Cvek, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2014

Barbora Šlachtová

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Poděkování

„Ráda bych tímto poděkovala PhDr. Zdeňce Kudláčkové, Ph.D., za vedení práce, přátelskou spolupráci, poskytování cenných rad a připomínek. Dále bych ráda poděkovala MUDr. Jakubu Cvekovi, Ph.D., za zájem, čas, energii a odbornou konzultaci. Nemalé poděkování patří také celé mé rodině, zejména příteli Davidovi, za jejich trpělivost a podporu.“

Obsah

Abstrakt	9
Abstract	10
1. Úvod	11
2. Zadání – cíl práce	12
3. Hlavní část	13
3.1 Ledvina.....	13
3.1.1 Charakteristika	13
3.1.2 Anatomie.....	13
3.1.3 Funkce	14
3.1.4 Nemoci ledvin.....	14
3.2 Renální karcinom	15
3.2.1 Charakteristika	15
3.2.2 Rizikové faktory a příčiny	16
3.2.3 Příznaky	17
3.2.4 Komplikace	17
3.2.5 Stanovení diagnózy renálního karcinomu.....	17
3.2.6 Léčba renálního karcinomu.....	18
3.2.6.1 Onkologická léčba obecně	18
3.2.6.2 Onkologická léčba renálního karcinomu.....	19
3.3 Cílená biologická léčba renálního karcinomu	23
3.3.1 Charakteristika	23
3.3.2 Nežádoucí účinky	25
3.3.3 Rozdělení a charakteristika jednotlivých skupin	26
3.3.3.1 Inhibitory thirozinkináz (TKI).....	26
3.3.3.2 Inhibitory mTOR.....	28
3.3.3.3 Protilátky s antiangiogenním účinkem.....	28
3.4 Jednotlivé preparáty cílené léčby	31
3.4.1 Sunitinib	33
3.4.1.1 Charakteristika	33

3.4.1.2	Indikace	33
3.4.1.3	Farmakokinetika	33
3.4.1.4	Dávkování	33
3.4.1.5	Nežádoucí účinky	33
3.4.1.6	Lékové interakce	34
3.4.1.7	Kontraindikace	34
3.4.2	Sorafenib	34
3.4.2.1	Charakteristika	34
3.4.2.2	Indikace	35
3.4.2.3	Farmakokinetika	35
3.4.2.4	Dávkování	35
3.4.2.5	Nežádoucí účinky	35
3.4.2.6	Lékové interakce	36
3.4.3	Pazopanib	36
3.4.3.1	Charakteristika	36
3.4.3.2	Indikace	36
3.4.3.3	Dávkování	36
3.4.3.4	Nežádoucí účinky	36
3.4.3.5	Lékové interakce	37
3.4.3.6	Kontraindikace	37
3.4.4	Axitinib	37
3.4.4.1	Charakteristika	37
3.4.4.2	Farmakokinetika	37
3.4.4.3	Indikace	37
3.4.4.4	Dávkování	38
3.4.4.5	Nežádoucí účinky	38
3.4.4.6	Lékové interakce	38
3.4.5	Temsirolimus	39
3.4.5.1	Charakteristika	39
3.4.5.2	Indikace	39
3.4.5.3	Dávkování	39
3.4.5.4	Nežádoucí účinky	39
3.4.5.5	Lékové Interakce	39
3.4.5.6	Kontraindikace	40

3.4.6	Everolimus.....	40
3.4.6.1	Charakteristika	40
3.4.6.2	Indikace	40
3.4.6.3	Dávkování.....	40
3.4.6.4	Nežádoucí účinky	41
3.4.6.5	Lékové interakce	41
3.4.6.6	Kontraindikace	41
3.4.7	Bevacizumab	41
3.4.7.1	Charakteristika	41
3.4.7.2	Indikace	41
3.4.7.3	Dávkování.....	42
3.4.7.4	Nežádoucí účinky a upozornění	42
3.4.7.5	Kontraindikace	42
4.	Speciální část.....	43
4.1	Pilotní, registrační studie	43
4.1.1	Sunitinib (Sutent)	44
4.1.1.1	Charakteristika	44
4.1.1.2	Účastníci studie	44
4.1.1.3	Léčba	44
4.1.1.4	Výsledky	44
4.1.2	Sorafenib (Nexavar).....	45
4.1.2.1	Charakteristika	45
4.1.2.2	Účastníci studie	45
4.1.2.3	Léčba	45
4.1.2.4	Výsledky	45
4.1.3	Pazopanib (Votrient)	46
4.1.3.1	Charakteristika	46
4.1.3.2	Účastníci studie	46
4.1.3.3	Léčba	46
4.1.3.4	Výsledky	46
4.1.4	Axitinib (Inlyta).....	47
4.1.4.1	Charakteristika	47
4.1.4.2	Účastníci studie	47

4.1.4.3	Léčba	47
4.1.4.4	Výsledky	47
4.1.5	Temsirolimus (Torisel).....	48
4.1.5.1	Charakteristika	48
4.1.5.2	Účastníci studie	48
4.1.5.3	Léčba	48
4.1.5.4	Výsledky	49
4.1.6	Everolimus (Afinitor)	49
4.1.6.1	Charakteristika	49
4.1.6.2	Účastníci studie	49
4.1.6.3	Léčba	49
4.1.6.4	Výsledky	50
4.1.7	Bevacuzimab (Avastin)	50
4.1.7.1	Charakteristika	50
4.1.7.2	Účastníci studie	50
4.1.7.3	Léčba	50
4.1.7.4	Výsledky	50
4.2	Databáze RENIS.....	51
4.2.1	Sunitinib (Sutent)	52
4.2.1.1	Charakteristika	52
4.2.1.2	Výsledky z databáze	52
4.2.2	Sorafenib (Nexavar).....	52
4.2.2.1	Charakteristika	52
4.2.2.2	Výsledky z databáze	53
4.2.3	Pazopanib (Votrient)	53
4.2.3.1	Charakteristika	53
4.2.3.2	Výsledky z databáze	53
4.2.4	Temsirolimus (Torisel).....	54
4.2.4.1	Charakteristika	54
4.2.4.2	Výsledky z databáze	54
4.2.5	Everolimus (Afinitor)	54
4.2.5.1	Charakteristika	54
4.2.5.2	Výsledky z databáze	55
4.2.6	Bevacizumab (Avastin)	55

4.2.6.1	Charakteristika	55
4.2.6.2	Výsledky z databáze	55
4.3	Srovnání parametrů klinických registračních studií (z let 2006-2009) a databáze RENIS (z roku 2013) u jednotlivých preparátů	56
4.3.1	Sunitinib	56
4.3.2	Sorafenib	57
4.3.3	Temsirolimus	58
4.3.4	Everolimus	59
4.3.5	Bevacizumab	60
4.4	Vzájemné srovnání všech přípravků	61
4.4.1	Výsledky z registračních studií	61
4.4.2	Výsledky z registru RENIS	63
5.	Diskuse.....	64
6.	Závěr.....	66
7.	Použité zkratky.....	67
8.	Seznam obrázků.....	70
9.	Seznam tabulek.....	70
10.	Seznam grafů.....	71
11.	Příloha.....	72
12.	Použitá literatura.....	75

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra biologických a lékařských věd

Vedoucí práce: PhDr. Zdeňka Kudláčková, Ph.D.

Školitel: MUDr. Jakub Cvek, Ph.D.

Posluchač: Barbora Šlachtová

Název práce: Biologická léčba renálního karcinomu

Cíl práce: Cílem této diplomové práce bylo přiblížit problematiku renálního karcinomu, možnosti jeho léčby, se zaměřením se na cílenou biologickou léčbu a její konkrétní přípravky, porovnání výsledků z registračních studií a databáze RENIS a vyhodnocení jakých výsledků dosahuje cílená léčba v klinické praxi.

Hlavní poznatky: Základem léčby lokalizovaného karcinomu ledviny je chirurgické odstranění tumoru. V léčbě pokročilých a metastazujících stádií se do popředí dostává biologická léčba, která působí cíleně pouze na nádorové buňky. V současné době jsou registrovány tyrozinkinázové inhibitory receptorů pro angiogenní růstové faktory sorafenib, sunitinib, axitinib a pazopanib, monoklonální protilátka neutralizující vaskulární endoteliální růstový faktor bevacizumab a inhibitory mTOR everolimus a temsirolimus.

Závěry: Výsledky cílené léčby z klinické praxe v ČR jsou srovnatelné s výsledky registračních, klinických studií, v některých případech jsou dokonce lepší. Cílená biologická léčba je převratnou změnou v terapii RCC. U většiny nemocných prodlužuje život, dobu do progresu onemocnění a zvyšuje kvalitu života, přesto ale mRCC zatím zůstává onemocněním nevléčitelným.

Klíčová slova: renální karcinom, cílená biologická léčba, inhibitory tyrozinkinázových receptorů, inhibitory mTOR, monoklonální protilátka vážící VEGF, axitinib, bevacizumab, everolimus, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus.

Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Department of Biological and Medicinal Sciences

Head of the thesis: PhDr. Zdeňka Kudláčková, Ph.D.

Consultant: MUDr. Jakub Cvek, Ph.D.

Student: Barbora Šlachťová

Title of Thesis: Renal cell carcinoma treatment - biological therapy

Background: The aim of this thesis was to become more familiar with the issue of renal cancer, treatment options, focusing on targeted therapy and its specific products, comparing results from registration studies and RENIS database and evaluating results of targeted therapy in clinical practice.

Main findings: The main treatment for localized kidney cancer is surgical removal of the tumour. Targeted biological treatment, which focuses only on tumor cells, becomes more used in treatment of advanced and metastatic stages. Currently are registered tyrosine-kinase inhibitors of receptors for angiogenic growth factors, sorafenib, sunitinib, axitinib and pazopanib, monoclonal antibody neutralizing vascular endothelial growth factor bevacizumab and mTOR inhibitors and everolimus, temsirolimus.

Conclusions: The results of targeted therapies in clinical practice in the Czech Republic are comparable with the results of registered randomized trials, and in some cases are even better. Targeted therapy is a revolutionary change in the treatment of RCC. It prolongs most patients' lives, extends time to disease progression, improves patients' quality of life, but still mRCC remains an incurable disease.

Key words: renal carcinoma, targeted biological therapy, receptor tyrosine kinase inhibitors, mTOR inhibitors, monoclonal antibody against VEGF, axitinib, bevacizumab, everolimus, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus.

1. Úvod

Ze všech maligních onemocnění tvoří zhoubné nádory ledvin asi jen 2-3%. Nejmalignějším urologickým nádorem je konvenční renální světlobuněčný karcinom (RCC). Tento karcinom patří k deseti nejčastěji se vyskytujícím nádorovým onemocněním ve světě i u nás, tvoří více než 70% všech zhoubných nádorů ledvin a v jeho incidenci a úmrtnosti je Česká republika v celosvětovém žebříčku na prvním místě, z jakého důvodu zatím není objasněno (nejvyšší výskyt v ČR je zaznamenán v západočeské oblasti a východních Čechách).

V časných stádiích jsou diagnostikovány pouze dvě třetiny nemocných, zbývající jedna třetina je diagnostikována až v pokročilém nebo metastazujícím stádiu přičemž u 20-40% nemocných po chirurgickém zákroku se objeví metastatická ložiska. 5 let přežívá asi 90% pacientů s renálním karcinomem, kteří podstoupili nefrektomii a jejich onemocnění je v prvním klinickém stádiu, 75-95% pacientů ve druhém stádiu, 59-70% pacientů ve třetím stádiu a pouze 10% pacientů ve čtvrtém stádiu, u mRCC je medián přežití okolo 2,5 roku (1).

Smutným faktem zůstává, že incidence renálního karcinomu (zejména v mužské populaci) stále strmě stoupá, v ČR se za posledních 30 let zvýšila trojnásobně, v roce 2010 bylo v naší republice diagnostikováno 35,1/100 tisíc mužů a 19,4/100 tisíc žen. I přesto, že incidence roste, úmrtnost se nemění, ale i tak je relativně vysoká, v roce 2010 v ČR zemřelo 14,3/100 tis. mužů a 7,8/100 tis. žen, což činí 40% incidence. Vyskytuje se téměř dvakrát častěji u mužů než u žen, většina nemocných je ve věku 65-68 let u mužů a 70-74 let u žen. Tumor se může vytvořit v levé i pravé ledvině, ale pouze u 0,5-3% případů se stává, že by toto onemocnění bylo bilaterální (2, 3).

Jedinou účinnou léčbou u lokálně ohraničeného RCC je léčba chirurgická. U metastatického RCC je léčba komplikovanější díky chemorezistenci, radiorezistenci a omezené účinnosti imunoterapie. Velkým pokrokem proto bylo zavedení cílené biologické léčby do klinické praxe, čímž se otevřela éra nových možností v léčbě onkologických onemocnění, včetně pokročilých či metastatických forem karcinomu ledvin a stala se velkou nadějí nejen pro lékaře, ale také pro pacienty (4).

2. Zadání – cíl práce

Cílem této práce je přiblížit problematiku renálního karcinomu, možnosti léčby a hlavně zaměřením se na cílenou biologickou léčbu a její konkrétní přípravky. Dalším cílem je porovnání výsledků klinických studií s výsledky databáze RENIS a vyhodnocení nejperspektivnějšího přípravku v jednotlivých indikacích.

3. Hlavní část

3.1 Ledvina

3.1.1 Charakteristika

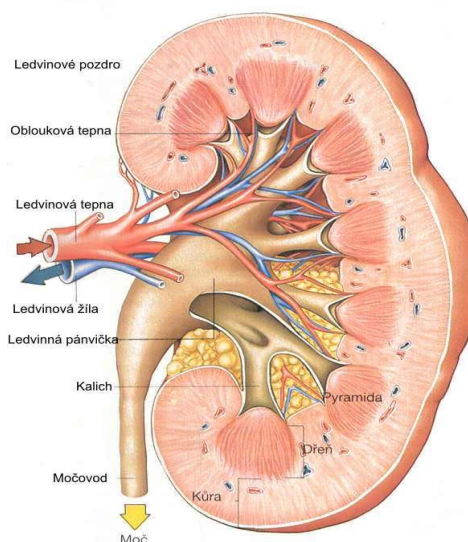
Ledvina, latinsky ren, je důležitý červenohnědý párový orgán, který svým tvarem může připomínat fazoli. Nachází se v břišní dutině podél páteře. Co se týče velikosti, jsou ledviny až 10 – 12,5 cm dlouhé, 4 cm hluboké a 6 cm široké. Váží 130 – 170 g. Po 65. roce se ledvina zpravidla zmenšuje, což mimo jiné souvisí s cévními změnami.

Ledviny patří k životně důležitým orgánům a pro život člověka jsou stejně důležité jako srdce či mozek. Zajímavé je to, že člověk je schopný přežít pouze s jednou ledvinou, která ani nemusí být funkční na sto procent (5).

3.1.2 Anatomie

Ledvinu tvoří kůra (cortex renalis), což je vnější vrstva hnědočervené barvy, která obklopuje světleji zbarvenou dřev (medula renalis), jejíž součástí jsou ledvinové pyramidy (pyramides renalis). Mezi další součásti ledviny patří ledvinná pánvička (pelvis renalis), z ledvinové brány vystupující krevní a lymfatické cévy (ledvinné tepny, které odstupují přímo z aorty, zásobují ledviny krví, z ledvin krev odtéká ledvinnými žilami, které vedou do dolní duté žíly), nervové spleti a močovod (ureter), který ústí do močového měchýře (obr. 1) (5).

Obrázek č. 1: Anatomie ledviny (6)



Základní funkční jednotkou ledviny je nefron, který se skládá z klubička (glomerulu) a ledvinových kanálků (tubuli renales). Z krve, která protéká ledvinami, je filtrováno velké množství vody a rozpuštěných látek. V glomerulech se tvoří primární moč (až 200 litrů denně), která přechází do tubulů, kde je dále upravována a zbavena nečistot. 99 procent vody je zpětně vstřebáno do krve a výsledné množství moče spolu s neresorbovanými produkty jde z tubulů do vývodových močových cest (5, 7).

3.1.3 Funkce

Ledviny regulují množství vody a minerálů (Ca, K, Na, Cl) v organismu, udržují stálý objem extracelulární tekutiny a osmolalitu, pomáhají udržovat acidobazickou homeostázu a stálost vnitřního prostředí. Také regulují krevní tlak díky produkci reninu, což je starter renin-angiotensinového systému, který se podílí na řízení vylučování vody a iontů ledvinami. Mezi další funkce ledvin patří metabolické pochody (katabolismus proteinů a peptidů, glukoneogeneze aj.), produkce hormonu kalcitriolu, který stimuluje reabsorpci vápníku v ledvinách, což snižuje jeho vylučování močí, ovlivnění krvetvorby díky produkci hormonu erythropoetinu, který stimuluje tvorbu červených krvinek a sekrece prostaglandinů a kininů. Mezi jejich hlavní funkci patří filtrování krve protékající ledvinami, eliminace nečistot a toxinů, které si vytvořilo samo naše tělo nebo které jsme přijali potravou, reabsorpce užitečných sloučenin (voda, glukóza) a tvorba moče, ve které jsou nečistoty odváděny z těla ven. Dospělý člověk vyprodukuje za den 1 – 1,5 l moče, krev je denně očištěna až 30x (7, 8, 9).

3.1.4 Nemoci ledvin

Onemocnění ledvin je jakákoliv choroba postihující ledviny projevující se sníženou funkcí ledvin, změnou v množství a složení moče (přítomnost krve, bílkovin) či zánětem ledvin, ke kterým došlo v důsledku poškození glomerulů anebo tubulů. Defekty glomerulárního filtru vedou ke ztrátám potřebných látek pro organismus (např. bílkovin), defekty tubulární resorpce vedou naopak ke zvýšenému vylučování důležitých látek pro organismus (glukóza, minerály, elektrolyty, AMK) a ke sníženému vylučování a následné retenci nepotřebných a škodlivých látek (močovina, kyselina močová, kreatin), jejichž koncentrace se navýší hlavně v plazmě.

Jedná se o vrozené, získané či dědičné nemoci, mezi které se řadí urolitiáza (ledvinové kameny), ledvinová kolika, bakteriální infekce (pyelonefritida), nefropatie (ischemická, hypertenzní, diabetická), nefrotický syndrom, glomerulonefritida, polycystitida, vaskulitida, lupus erythematosus, různá traumata a posttraumatické stavy ledvin, akutní selhání ledvin, chronická renální insuficience, v neposlední řadě nádory ledvin a jiné (5, 9).

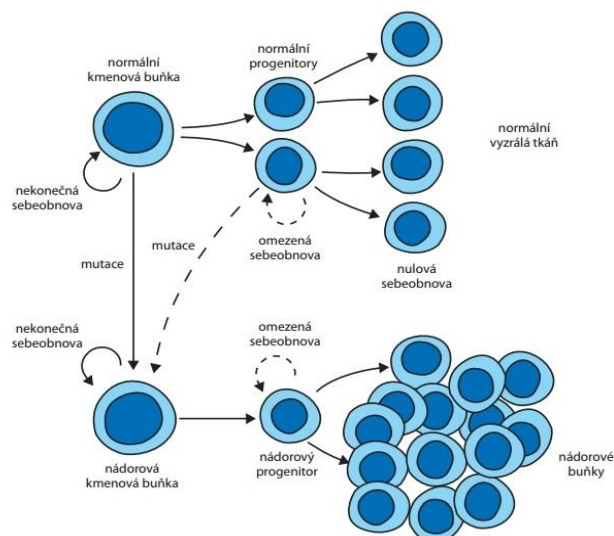
3.2 Renální karcinom

3.2.1 Charakteristika

Za normálních (fyziologických) podmínek si tělo produkuje celou řadu různých typů buněk, které se dále dělí a rostou dle potřeb organismu. Někdy ale dochází, bez potřeby organismu, k tzv. genové mutaci, která vede k nekontrolovatelnému buněčnému dělení a vzniku nádorových buněk (obr. 2).

Nádor vyrůstá z malého uzlu, dlouho expanzivně roste, opouzdřuje se, deformuje tvar ledviny tak dlouho až dojde k jejímu zvětšení. Tumor dále prorůstá svým pouzdem do tkáně a cévního zásobení ledviny (zvláště do žil, kde tvoří tzv. nádorové tromby), krví se šíří dále do organismu, kde zakládá metastázová ložiska (nejčastěji v kostech, plicích a CNS) a lymfatickou cestou se šíří do uzlin.

Obrázek č. 2: Vznik kmenových a nádorových buněk (10)



Ledvinu může postihnout několik druhů zhoubného bujení, ale nejčastějším nádorem, který tvoří 70-90% všech nádorů ledvin, je světlobuněčný adenokarcinom, který může mít pouze velikost třešně nebo tvořit obrovské nepravidelné masy vážící několik kilogramů. Ostatní karcinomy jsou označeny jako nesvětlobuněčné a řadí se mezi ně karcinomy papilární (10-15%), chromofóbní (4-5%), karcinom ductus Belini a neklasifikované karcinomy. Ostatní typy (neuroendokrinní, germinální, mezenchymální, epitelové, hemopoetické) jsou v dospělosti vzácné (4, 11, 12).

Tyto tumory se nejčastěji tvoří v ledvinové kůře, kde mohou postihovat pouze její část (rozhraní zdravé ledviny a ledviny postižené nádorem je ohraničeno tumorovým pseudopouzdem) a zbytek tumoru je uloženo extrarenálně. Prorůstání tumoru do ledvinné pánvičky poukazuje na progresi onemocnění.

Mikroskopicky je konvenční karcinom charakteristický solidním růstem a tubulárními formacemi s velkým množstvím kapilár. Makroskopicky tvoří solidní nádorovou masu s hrboletým povrchem, na řezu má bílou až zlatavě-žlutou barvu, která je způsobena vysokým obsahem cholesterolu, fosfolipidů a neutrálních tuků v tkáni, s červenočernými ložisky krvácení a nekróz (13).

Charakteristickým rysem RCC je vysoká tvorba vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), která vede k novotvorbě cév (angiogenezi) v nádorových buňkách. Čím více je nádor vaskularizován, tím více je okysličován a vyživován a tím rapidněji roste a vytváří metastázy.

3.2.2 Rizikové faktory a příčiny

Jednoznačná příčina není známá, jedná se o multifaktoriální proces, při kterém jednotlivé rizikové faktory působí samostatně nebo se vzájemně kombinují a potencují.

Patří mezi ně genetická predispozice, která zastupuje pouze 10%, mezi zbývajících 90% se řadí kouření, nezdravá strava (živočišné tuky, červené maso) a s ní spojená obezita, hypertenze, faktory životního prostředí (vyšší míra stresu, život ve velkoměstech, nedostatek zeleně, uran, arzen, ionizující záření), léky a jejich dlouhodobé užívání (nesteroidní antiflogistika, antihypertenziva, hormonální léky –

androgeny, testosteron, anabolické steroidy). Všechny tyto faktory jsou pro ledviny velmi zatěžující. Příčinou také můžou být metastáze z jiných orgánů (např. z plic) (2, 8).

3.2.3 Příznaky

V časných stádiích tohoto onemocnění se nevyskytují žádné obtíže. Toto období se nazývá asymptomatické. Nádor ale postupně roste a začínají se objevovat příznaky, které jsou často přehlíženy a přisuzovány méně závažným onemocněním.

Mezi méně časté symptomy patří únava, nechutenství, ztráta hmotnosti, dlouhodobě zvýšená teplota. Nejčastějším symptomem, se kterým pacienti přicházejí k lékaři je krev v moči, kterou může doprovázet tupá bolest v bederní oblasti (8, 11).

3.2.4 Komplikace

Častou komplikací tohoto rostoucího nádorového onemocnění je utlačování močových cest, které vede ke zpomalení průtoku ledvinami a může docházet k úniku moči, inkontinenci, vzniku ledvinových a močových kamenů, pro které je charakteristická krev v moči, silná bolest zad, břicha, podbřišku až třísel. Dále může dojít ke vzniku zánětu, který je spojen s častým a pálivým močením, teplotou, únavou, krvi v zakalené moči, bolestí v bedrech, nevolností a zvracením.

Nejzávažnější komplikací je metastazování nádorových buněk do plic, kostí, mozku, jater, lymfatických uzlin, nadledvin a měkkých tkání. Metastázy se mohou objevit až po 10 - 15 letech po vyjmutí primárního nádoru a jejich biologické chování je nepředvídatelné (4, 8).

3.2.5 Stanovení diagnózy renálního karcinomu

Jestliže má lékař podezření na nádorové onemocnění, pak je pacient vystaven celé řadě vyšetření, které mají za cíl potvrdit, zda je podezření lékaře správné, zjistit o jaký typ nádoru se jedná (sarkom, melanom, lymfom, karcinom), zda je přítomen pouze primární nádor, jak je velký a zda metastázoval.

Základem stanovení správné diagnózy je anamnéza a celkové vyšetření pacienta, kam se řadí vyšetření močového sedimentu (pro zjištění přítomnosti červených krvinek) a vyšetření břicha pohmatem.

Dále lékař ordinuje ultrazvukové vyšetření břicha, endoskopické vyšetření, vylučovací urografii, která spočívá v podání kontrastní látky do žíly a následném rentgenovém snímkování ledvin, které kontrastní látku vylučují, CT vyšetření, magnetickou rezonanci, angiografické vyšetření, které spočívá v podání kontrastní látky do krevního řečiště ledvin.

Pokud se potvrdí přítomnost nádoru, pak se provádí rentgen plic, scintigrafie skeletu, PET, CT mozku a biopsie (odběr vzorku k histologickému vyšetření), aby měli lékaři jasnou představu, v jakém rozsahu se onemocnění nachází a aby mohli vytvořit terapeutický plán.

Na základě těchto vyšetření se stanoví klinické stádium nemoci. Čím vyšší je stádium, tím závažnější a pokročilejší je onemocnění. Pokud se v těle nacházejí kromě původního nádoru také vzdálené metastázy, pak se jedná o čtvrté stádium onemocnění s málo pozitivní prognózou (11, 14).

3.2.6 Léčba renálního karcinomu

3.2.6.1 Onkologická léčba obecně

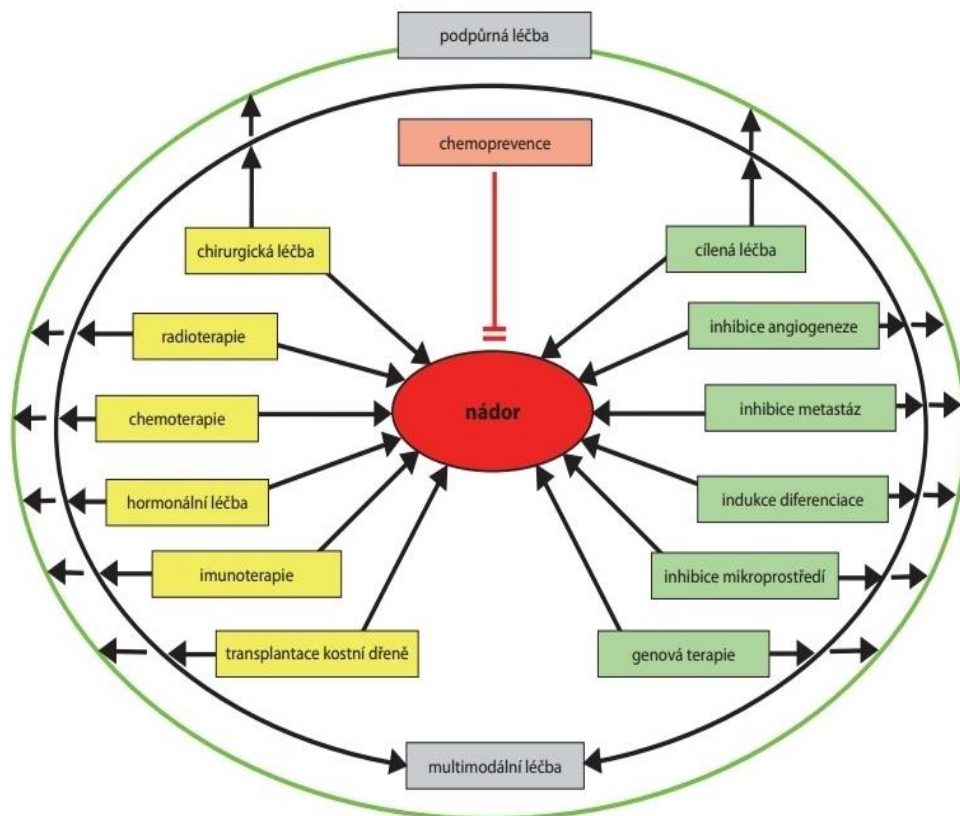
Nádorová léčba je multidisciplinární, což znamená, že k boji s rakovinou je potřeba několik lékařských odborníků a lékařských postupů. Pacient během terapie obvykle podstoupí více druhů léčby, někdy vystačí operace, někdy pomůže pouze farmakoterapie, ale ve většině případů jsou nádorové buňky likvidovány společnou rukou chirurga, radioterapeuta a v poslední řadě onkologa (15).

Léčba je závislá na věku pacienta, klinickém stádiu onemocnění, typu nádoru, přidružených onemocněních, kterými může pacient trpět (srdeční slabost po AIM, selhání ledvin vyžadující dialýzu), celkovém zdravotním stavu a při výběru optimálních možností léčby se vychází z konkrétního nádorového onemocnění, histologie, rizikových faktorů, nežádoucích účinků léčiv, nákladů na léčbu.

Neopomíná se péče o zachování a zlepšení kvality života nemocného, péče o psychický stav nemocného a péče o správnou výživu nemocného (14).

Nádory jsou obvykle léčeny chirurgicky, chemoterapeuticky, radioterapeuticky, imunoterapeuticky, hormonální terapií a v posledních letech, s rozvojem molekulární biologie, cílenou biologickou terapií (obr. 3) (11).

Obrázek č. 3: Přehled léčebných metod v onkologii (16)



3.2.6.2 Onkologická léčba renálního karcinomu

Historie

Jako první, v 80. letech 20. století, přišla na řadu imunoterapie cytokiny, tedy interleukin 2 (IL-2) a interferon alfa (INF- α), které se podávaly v různých dávkách, cestách podání a v kombinaci s 5-FU (5 - fluorouracil), capecitabinem, vinblastinem a retinoidy. Zkoušela se také léčba gestageny, ale účinek všech těchto preparátů byl nízký a toxicita a úmrtnost vysoká.

Teprve přelom tisíciletí přinesl posun v terapii RCC díky prohloubení poznatků v biologii a patofyziologii karcinomu ledviny, nalezení nových molekul a zlepšení diagnostických i terapeutických postupů. Největším pokrokem, který zlepšil efektivitu léčby proti dříve používaným terapeutickým schémátům, bylo zavedení nových preparátů, léků ze skupiny tzv. cílené biologické léčby, do klinické praxe.

Prvním úspěchem této terapie, na přelomu roku 2005/2006, bylo zlepšení doby přežití bez progresu nádoru díky Nexavaru, který byl v témže roce schválen FDA (USA Food and Drug Administration), následoval Sutent, v roce 2007 byl schválen Torisel a Avastin v kombinaci s IFN- α , v roce 2009 Afinitor a Votrient a jako poslední byl v roce 2012 schválen přípravek Inlyta. Tyto preparáty se, zcela zaslouženě, staly první volbou v první, druhé a třetí linii léčby mRCC (metastatického renálního karcinomu) (17, 18).

Současnost

Nádorová léčba renálního karcinomu se řídí tím, zda se jedná o lokalizované nebo generalizované nádorové onemocnění.

Léčba lokalizovaného nádorového onemocnění se často řeší pouze chirurgickou léčbou (otevřenou operací či laparoskopicky), kdy se provádí tzv. radikální nefrektomie spolu s odstraněním spádových lymfatických uzlin v dutině břišní. Pokud je situace příznivá, pak se odstraní pouze ta část ledviny, která je postižena nádorem.

Léčba generalizovaného onemocnění je obvykle také zahájena léčbou chirurgickou, která se skládá z vyjmutí primárního nádoru, metastaticky postižených lymfatických uzlin nebo se odstraní metastázy ve vzdálených orgánech. Poté následuje systémová (založená na imunoterapii) a cílená (biologická) onkologická léčba. Nutno dodat, že součástí této terapie není ani radioterapie ani chemoterapie, protože karcinom ledviny je chemorezistentní i radiorezistentní. Rovněž hormonální terapie je bez účinku (19).

Algoritmy léčby metastatického renálního karcinomu (mRCC)

Pro stanovení léčebného algoritmu existuje dané schéma, které lékařům pomáhá v rozhodování, zda léčbu zahájit a pokud ano, jakou léčbu zahájit. Je třeba zvážit tyto faktory: radikální resektabilitu primárního nádoru i metastáz, histologii nádoru, charakteristiku onemocnění (včetně předchozí léčby), prognostické faktory, celkový stav a kormobiditu pacienta.

a, Chirurgické odstranění primárního nádoru ledviny i metastáz

U lokalizovaného nádoru je chirurgická léčba na prvním místě. Také pacienti, u kterých již nádor metastázoval, mohou mít z chirurgické léčby prospěch. Cytoredukční nefrektomie, jejíž hlavním cílem je redukovat počet nádorových buněk, se indikuje před systémovou léčbou u pacientů, kteří mají potenciálně operabilní nádor i metastázy (metastáze mohou být pouze v omezeném počtu a maximálně ve dvou orgánových lokalizacích), rozsah nádoru je limitující, nejsou přítomny mozkové a jaterní metastázy a nefrektomií se odstraní více jak 75 % celkového objemu tumoru. Pokud jsou přítomny neřešitelné lokální příznaky (např. nezastavitelné krvácení, hematurie), pak se zahájí paliativní cytoreduktivní nefrektomie.

b, Histologie nádoru

Pokud pacient nepodstoupí nefrektomii a má před sebou onkologickou léčbu, je nutno znát histologii nádoru, díky které se zjistí, zda se skutečně jedná o karcinom ledviny anebo jiný ledvinový typ nádoru (např. lymfom) a také potvrdí malignitu nádoru.

c, Charakteristika onemocnění včetně předchozí léčby

Při rozhodování, zda léčbu zahájit či nikoliv, hraje důležitou roli rychlost růstu nádoru, kterou charakterizuje doba od provedení nefrektomie pro RCC do vzniku metastatického onemocnění a přítomnost paraneoplastického syndromu, který představuje všechny symptomy provázející nádorové onemocnění a který provází agresivnější formy onemocnění (19, 21).

d, Prognostické faktory

Dle daných faktorů (tab. 1) se nemocní dělí na pacienty s příznivou prognózou (tedy s nízkým rizikem), střední prognózou (se středním rizikem) a pacienty s nepříznivou prognózou (s vysokým rizikem). Dle tohoto se poté zvolí strategie léčby a vhodné léčivo. Pokud není přítomen žádný z níže uvedených faktorů, pak se jedná o příznivou prognózu, 1-2 rizikové faktory poukazují na střední prognózu a přítomnost 3 a více faktorů znamená nepříznivou prognózu (19, 20).

Tabulka č. 1: Kritéria dle MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Institute) pro metastatický renální karcinom (21)

Karnofského index	< 80 %
LDH	> 1,5 násobek horní hranice normy
Koncentrace vápníku v séru	> 2,5 mmol/l
Hemoglobin	< dolní hranice normy
Čas od diagnózy do začátku systémové léčby	< 1 rok
Počet postižených orgánů	2 a více
Počet rizikových faktorů	Prognóza
0	Dobrá prognóza
1-2	Střední prognóza
3 a více	Špatná prognóza

LDH = laktát dehydrogenáza, Karnofského index (odborně označován performance status) hodnotí fyzický a zdravotní stav pacienta dle hodnot od 100% do 0%. 100% představuje perfektní zdravotní stav pacienta, kdy je pacient bez obtíží a bez známek onemocnění, při 80% je pacient schopen normální aktivity s mírnými obtížemi, ale již jsou přítomny symptomy onemocnění, při 50% pacient často potřebuje pomoc a vyžaduje lékařskou péči, při 10% pacient umírá, 0% značí smrt (22)

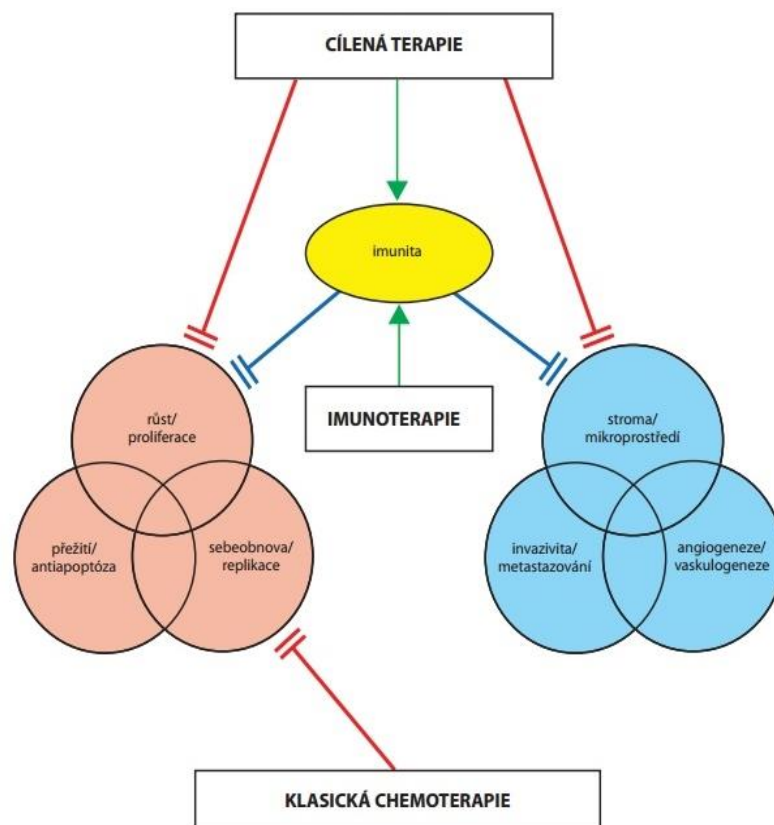
3.3 Cílená biologická léčba renálního karcinomu

3.3.1 Charakteristika

Cílená biologická léčba je velkým pokrokem posledních deseti let. V praxi se s ní v ČR setkáváme od roku 2001, dá se tedy říci, že se jedná o relativně nový obor, jehož možnosti se rok od roku rozšiřují.

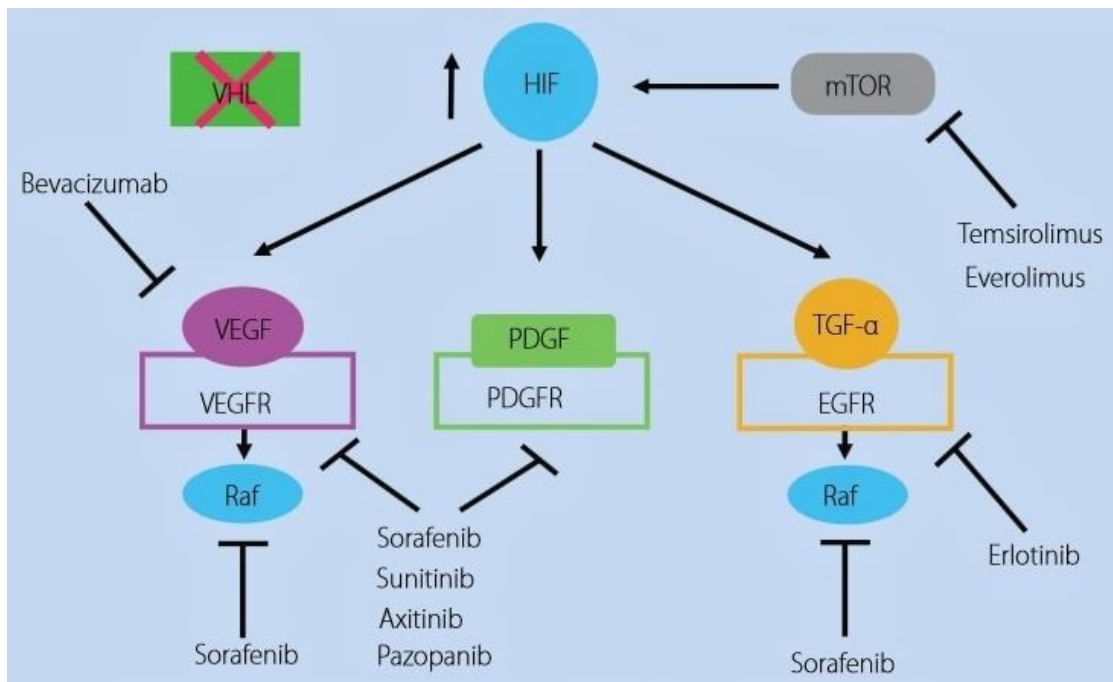
Klasická nádorová léčba působí krom nádorových buněk také na zdravé buňky jiných tkání, což se může projevit vyšším výskytem nežádoucích účinků. Cílená (specifická) léčba se liší od klasické (nespecifické) léčby tím, že je zaměřená pouze na nádorové buňky. Je tedy zacílená na některou z patologických změn těch molekul nádorových buněk, které způsobují nekontrolované dělení a které zároveň tyto buňky odlišují od svých nepozměněných protějšků. Mechanismus účinku spočívá v inhibici proliferace, angiogeneze a v indukci apoptózy (obr. 4) (23).

Obrázek č. 4: Zjednodušené schéma mechanismů protinádorového účinku a vzájemných vztahů chemoterapie, imunoterapie a cílené léčby (24)



Hlavní zaměření cílené léčby u mRCC je na klíčová místa defektní dráhy VHL/HIF (Von Hippel-Lindau gen/ hypoxií indukovaný transkripční faktor). U většiny RCC je inaktivován VHL gen, který je zodpovědný za syntézu VHL proteinu. Tento protein je součástí signální dráhy zajišťující dostupnost kyslíku. Při nedostatku kyslíku dojde ke zvýšené produkci HIF, který následně zvýší produkci VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor), což je nejdůležitější růstový faktor angiogeneze, která hraje významnou roli v nádorovém bujení (obr. 5) (1).

Obrázek č. 5: Mechanismus inhibice signální trasy VHL/HIF (25)



EGFR = receptor pro epidermální růstový faktor, HIF = hypoxií indukovaný transkripční faktor, mTOR = savčí rapamycinový cílový receptor, PDGF (R) = destičkový růstový faktor (receptor), RAF = , TGF- α = transformující růstový faktor alfa, VEGF (R) = vaskulární endotelový růstový faktor (receptor)

V současné době je zaregistrováno 7 preparátů cílené biologické léčby pro terapii mRCC a to sunitinib, pazopanib a kombinace bevacizumab/INF α , které se využívají v první linii léčby u nemocných s dobrou a střední prognózou. Temsirolimus, který je využíván v první linii u nemocných se špatnou prognózou. Pokud selžou TKI (tirozinkinázové inhibitory) nebo bevacizumab, pak se ve druhé linii léčby používá everolimus. Sorafenib, sunitinib a pazopanib, axitinib se používají ve druhé linii po selhání cytokinů. U většiny nemocných s metastatickým renálním karcinomem tyto přípravky prodlužují a zlepšují kvalitu života nebo alespoň zmírňují příznaky onemocnění, čímž dokazují svou účinnost i efektivitu.

Léčba dostupnými cílenými léky by měla být indikována na základě získaných komplexních informací nejen o nádoru, ale i o pacientovi a jeho přidružených chorobách a měla by probíhat tak dlouho, dokud je pozorován klinický prospěch, dokud nedojde k progresi onemocnění a k rezistenci nádoru na léčbu anebo dokud se neobjeví nepříjemné nežádoucí účinky, které se stávají pro pacienta toxické (1).

3.3.2 Nežádoucí účinky

Vedlejší účinky cílené léčby jsou individuální u každého použitého preparátu a odlišné u každého pacienta (hůře je zvládají nemocní, kteří mají nad 70 let). Ve srovnání s imunoterapií nebo chemoterapií jsou méně závažné a snesitelnější, ale nejsou zanedbatelné. Pro jejich toxicitu musela být v řadě případů redukována nebo dokonce dočasně přerušena léčba (29% po sutinibu, 21% po sorafenibu, po axitinibu 31% snížilo dávku, po pazopanibu 44% pacientů redukovalo dávku a 24% přerušilo léčbu).

Jedná se především o kožní, gastrointestinální a hematologické nežádoucí účinky. Mezi nejčastější vedlejší účinky léčby mRCC se řadí slabost, možnost kožní vyrážky na dlaních a chodidlech, slizniční změny v dutině ústní, leukopenie, vyšší TK, hypotyreóza, průjem, nevolnost, vzestup transamináz, hypotyreóza (vedoucí k únavě), pneumonitida, hematotoxicita, hepatotoxicita a další.

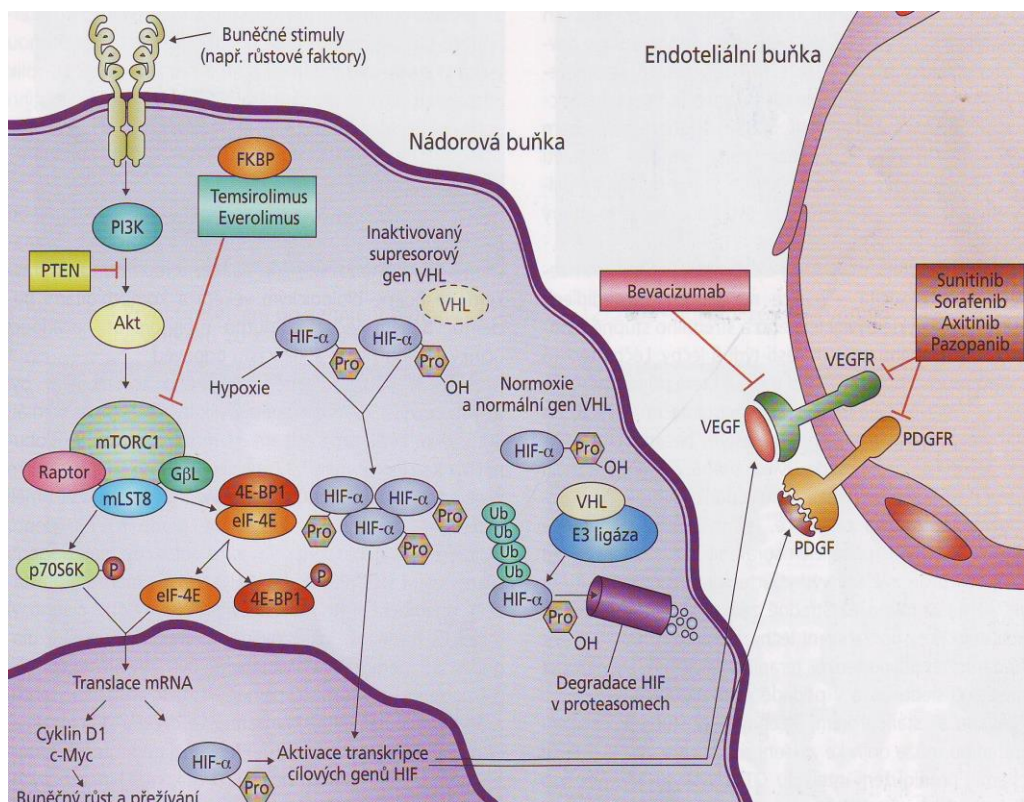
Po podávání INF- α a IL-2 se u pacientů může objevit únava, zvýšená teplota, horečka, bolesti svalů, kloubů, nechutenství a průjem, tedy symptomy poukazující na chřipku.

Zajímavostí je, že čím jsou tyto vedlejší účinky intenzivnější, tím je větší protinádorový efekt (4, 26).

3.3.3 Rozdělení a charakteristika jednotlivých skupin

V současné době jsou k terapii pokročilého nebo metastazujícího onemocnění registrovány tyrozinkinázové inhibitory, mezi které patří sunitinib, sorafenib, pazopanib a axitinib. Druhou skupinu tvoří inhibitory mTOR kinázy (savčí rapamycinový cílový receptor) temsirolimus a everolimus. Důležitá je i monoklonální protilátka inhibující angiogenezi, která se nazývá bevacizumab (obr. 6).

Obrázek č. 6: Schéma mechanismu účinku cílených léků používaných k terapii metastatického renálního karcinomu (27)



3.3.3.1 Inhibitory thirozinkináz (TKI)

Tyrozinkináza je enzym, který je důležitý při regulaci buněčné proliferace, odpovědný za diferenciaci a apoptózu a katalyzující forforylaci tyrosinových zbytků.

Receptorová kináza se skládá ze tří hlavních domén – extracelulární (vazebné), transmembránové a intracelulární (katalytické).

Extracelulární doména receptoru (RTK) se nachází na povrchu buňky a za fyziologických podmínek slouží k navázání ligandu (růstového faktoru, mitogenu, který je produkován makrofágy, fibroblasty, lymfocyty a jinými buňkami mikroprostředí).

Tím dochází k dimerizaci receptoru a k autofosforylaci tyrosinových zbytků domény nacházející se pod buněčným povrchem, tedy intracelulární, která se aktivuje a přeneše signál do jádra buňky aktivací proteinů jednotlivých signálních drah, čímž dochází k proliferačnímu účinku. RTK ale na sebe krom toho váží i onkogeny, čímž dochází k mutaci, proliferaci nádorových buněk a vzniku malignit.

Cílem je tedy vyřadit a zničit takto aktivované RTK pomocí monoklonálních protilátek blokujiící extracelulární doménu receptoru a tyrozinkinázových inhibitorů, které blokuji intracelulární doménu receptoru a tím zastavují přenos signálu směrem od intracytoplazmatické části receptoru (VEGFR).

Inhibitory thirozinkináz zabraňují fosforylaci a přenosu signálu do buňky pomocí tří hlavních mechanismů: blokuji vazebné místo pro ATP, prostřednictvím monoklonálních protilátek se váží na extracelulární receptorovou část anebo inhibují stimulační ligandy.

TKI jsou rozděleny do tří skupin: TKI VEGFR, inhibitory kinázy RAF (RAS-associated factor) a TKI s převážným účinkem na angiogenezi.

a) TKI VEGFR

Do rodiny vaskulárních endoteliálních růstových faktorů (VEGF) patří vaskulární endoteliální růstové faktory (VEGF-A, -B, -C, -D, -E), destičkový růstový faktor (PDGF) a placentární růstový faktor (PIGF). VEGF hrají významnou roli při stimulaci angiogeneze, proliferace, lymfangiogeneze, stimulují přežití endotelií a zvyšují cévní propustnost.

Za fyziologických podmínek se VEGF uvolňují z fibroblastů, za patologických podmínek z nádorových buněk a váží se na VEGFR, čímž se spustí transdukční kaskáda, která má za cíl zvýšenou proliferaci. Produkce VEGF je zvýšená například při hypoxii, kdy se zvýší propustnost cév, dochází k úniku plazmatických proteinů a vytvoří se tzv. extravaskulární gel, který se stává „živnou půdou“ pro růst buněk endoteliálních i nádorových.

Hlavním zástupcem této skupiny je SUNITINIB.

b) Inhibitory kinázy RAF

RAF je součástí signální kaskády RAS-RAF-MEK-ERK. Skládá se ze tří kináz (ARAF, BRAF, CRAF/RAF1), které aktivuje na vnitřní straně cytoplazmatické membrány aktivovaný protein RAS, poté dochází k fosforylaci kinázy MEK1 a MEK2, které aktivují kinázy ERK1 a ERK2 a ty na konci své cesty v jádře ovlivňují transkripční faktory. „Dochází ke změně v expresi genů a proteinů účastnících se buněčné adhezivity, motility a angiogeneze, což vede ke zvýšené invazivitě, metastazování a novotvorbě cév nádorů.“

Hlavní zástupcem této skupiny je SORAFENIB.

c) TKI s převážným účinkem na angiogenezi

Mezi hlavní zástupce této skupiny patří PAZOPANIB a AXITINIB, což jsou inhibitory VEGFR1-3, PDGFR a KIT (růstový faktor kmenových buněk) (28, 29).

3.3.3.2 Inhibitory mTOR

mTOR je savčí rapamycinový cílový kinázový receptor skládající se z 3-4 proteinů. Mezi jeho hlavní funkce se řadí rozhodování o anabolických a katabolických pochodech v buňce, translace mRNA, regulace angiogeneze a signálních drah prostřednictvím růstových faktorů.

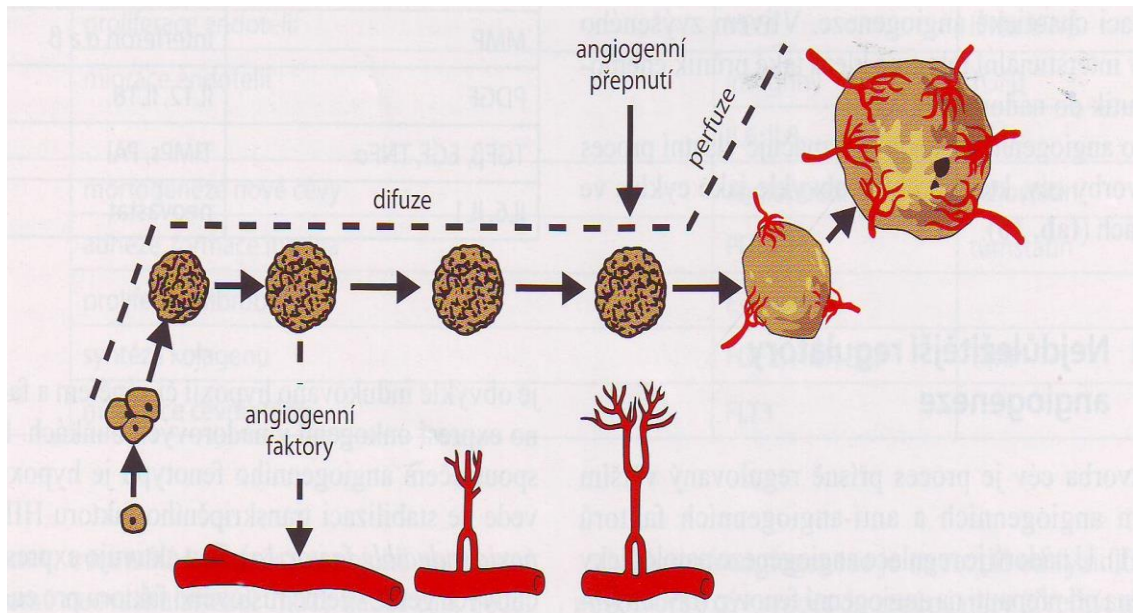
Rapamycin je vysoce účinné imunosupresivum s protinádorovým účinkem a jeho analoga, hlavní zástupce těchto inhibitorů, TEMSIROLIMUS a EVEROLIMUS, se klinicky používají k léčbě pokročilého renálního karcinomu (28, 29).

3.3.3.3 Protilátky s antiangiogenním účinkem

Angiogeneze je novotvorba cév. Cévní zásobení je za fyziologických podmínek důležité při embryonálním vývoji, ale také při hojení ran. Za patologických podmínek dochází k její aktivaci pro růst a invazi nádorových buněk a metastáz, které potřebují trvalý přísun živin a kyslíku. Pokud nádor dosáhne určité velikosti (max. 1-2 mm³) a už není schopen angiogeneze, pak nemůže dále růst. Nádorová angiogeneze je nekontrolovatelný, živelný a deregulovatelný proces, který má za následek vznik neuspořádaných, nevyzrálých, chaotických nádorových cév, které nemají bazální

membránu a téměř žádnou vnější vrstvu podpůrných buněk (pericyty), což vede k vysoké permeabilitě, průniku plazmy do intersticia, trombózám či krvácení. Tumorem omezeně protéká krev, čímž dochází k hypoxickým nekrotázám, což spustí další chaotickou angiogenezi (obr. 7) (29, 30).

Obrázek č. 7: Růst tumoru a indukce angiogeneze (31)



Angiogenní kaskáda je proces probíhající ve 4 etapách, který je přísně regulovaný počtem vzájemně se ovlivňujících se antiangiogenních a proangiogenních faktorů (tab. 2).

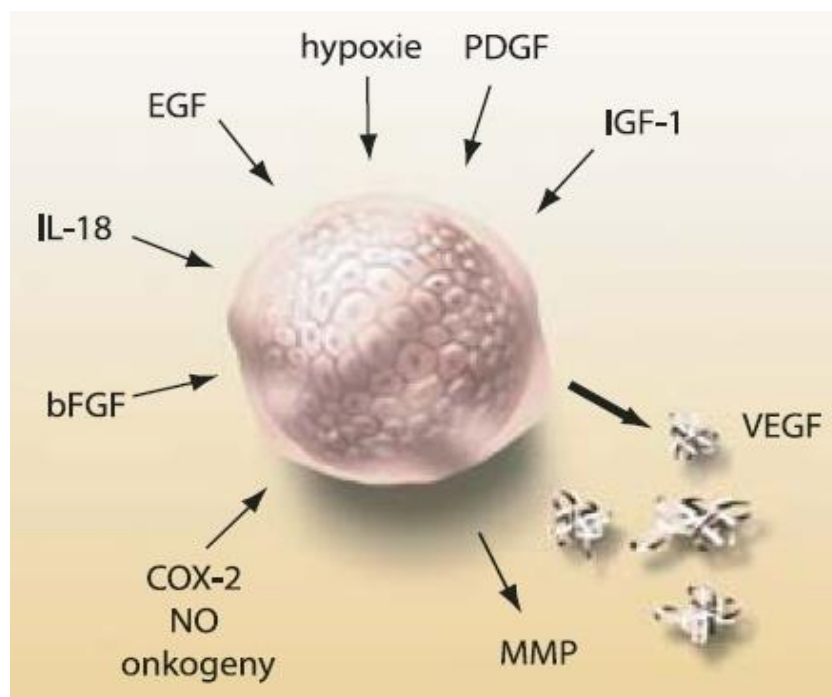
Tabulka č. 2: Faktory angiogeneze (32)

PROANGIOGENNÍ FAKTORY	ANTIANGIOGENNÍ FAKTORY
rodina VEGF	trombospondin
Angiopoetiny	endostatin (fragment kolagenu XVIII)
HGF	tumstatin, kanstatin (fragmenty kolagenu IV)
MMP	angiostatin, vazostatin
FGF2/bFGF	TGF- β
PDGF	INF- α, β
EGF, TNF- α	PAI
IL-6, IL-1	IL-12, IL-18
Integriny	Neovastat

IL = interleukin, INF- α, β = interferon alfa, beta, EGF = epidermální růstový faktor, FGF2/bFGF = bazický růstový faktor pro fibroblasty, HGF = růstový faktor hepatocytů, MMP = matrixová metaloproteináza, PAI = inhibitor aktivátoru plasminogenu, PDGF = růstový faktor krevních destiček, TGF- β = transformující růstový faktor beta, VEGF = vaskulární endotelový faktor

Při nádorové angiogenezi, kterou nejčastěji vyvolá hypoxie či zánět v nádorových buňkách, dochází k tzv. přepnutí (angiogenní switch) na nový angiogenní fenotyp nádorové buňky a zvýší se produkce angiogenních faktorů. Hypoxie vyvolá stabilizaci transkripčního faktoru HIF1, který aktivuje expresi cílových genů, včetně nejprozkoumanějšího růstového faktoru pro endotelové buňky VEGF (obr. 8).

Obrázek č. 8: Faktory ovlivňující výdej angiogenních působců MMP (matrixová metaloproteináza) a VEGF z nádorových buněk (33)



Antiangienní léčba je zaměřena nejen proti samotným nádorovým buňkám, ale také proti podpurným buňkám, k nimž řadíme endotelie, pericyty či fibroblasty a je založena na několika strategiích:

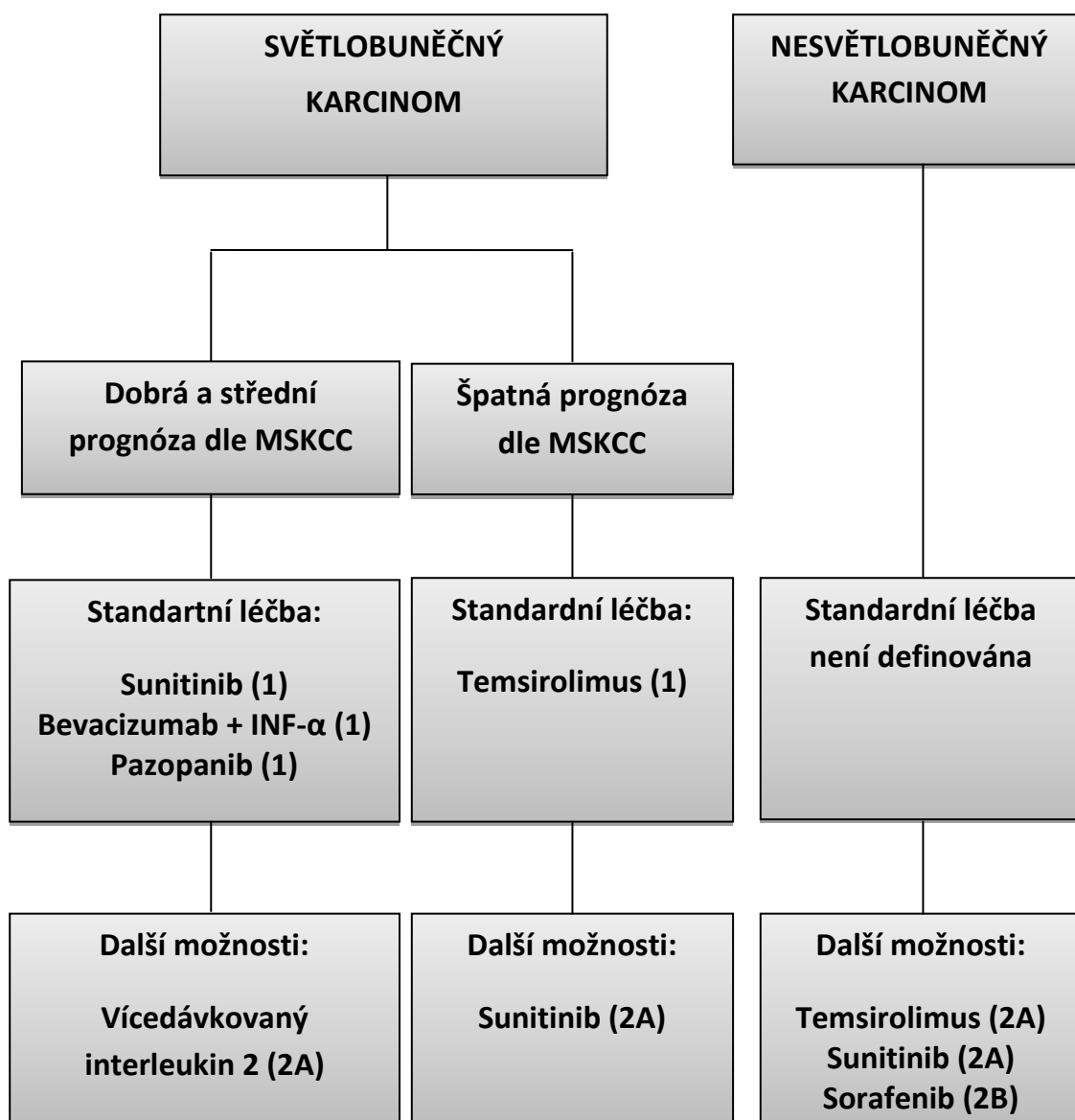
- 1, blokáda angiogeneze pomocí přirozených inhibitorů nebo pomocí farmakologie,
- 2, destrukce již vytvořených nádorových cév,
- 3, normalizace chaotické nádorové cévní struktury s cílem lepšího průniku cytostatik do jádra buňky.

Hlavním zástupcem této skupiny je BEVACIZUMAB (29, 30).

3.4 Jednotlivé preparáty cílené léčby

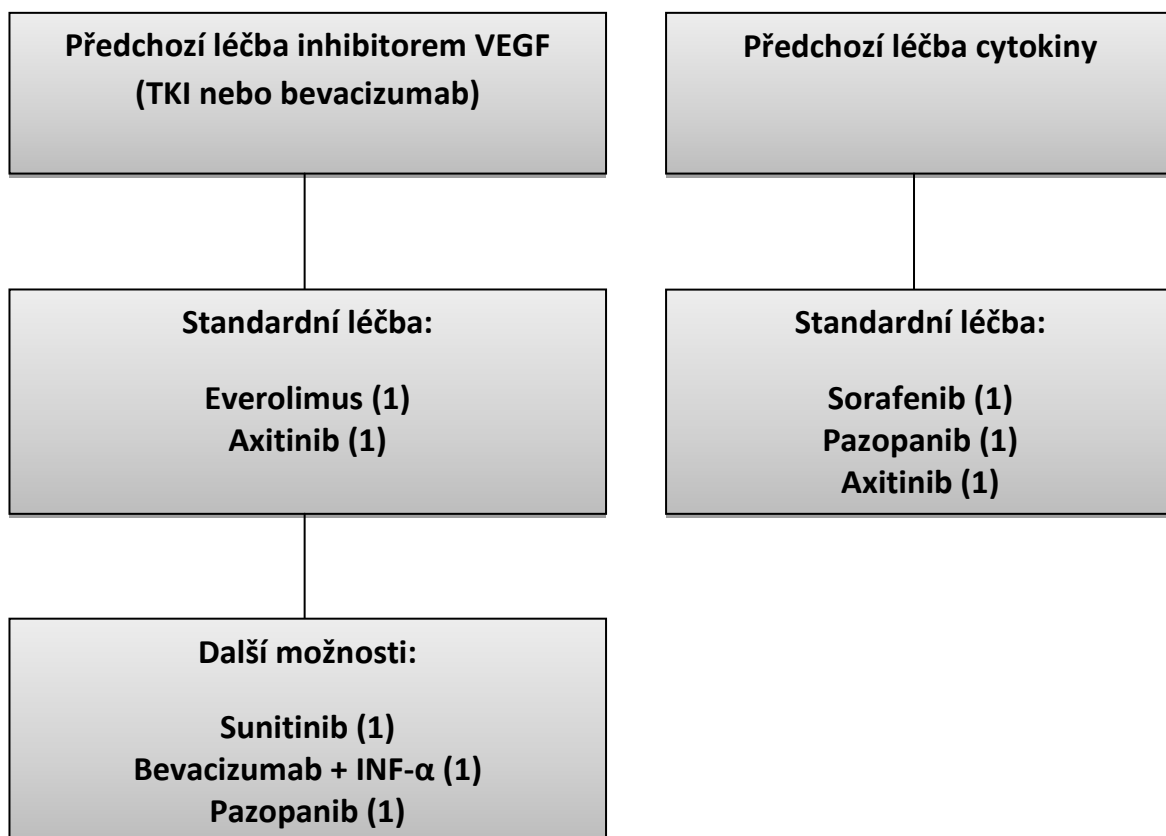
Obrázek č. 9: Léčebný algoritmus u pokročilého anebo metastatického RCC (34)

1. linie léčby

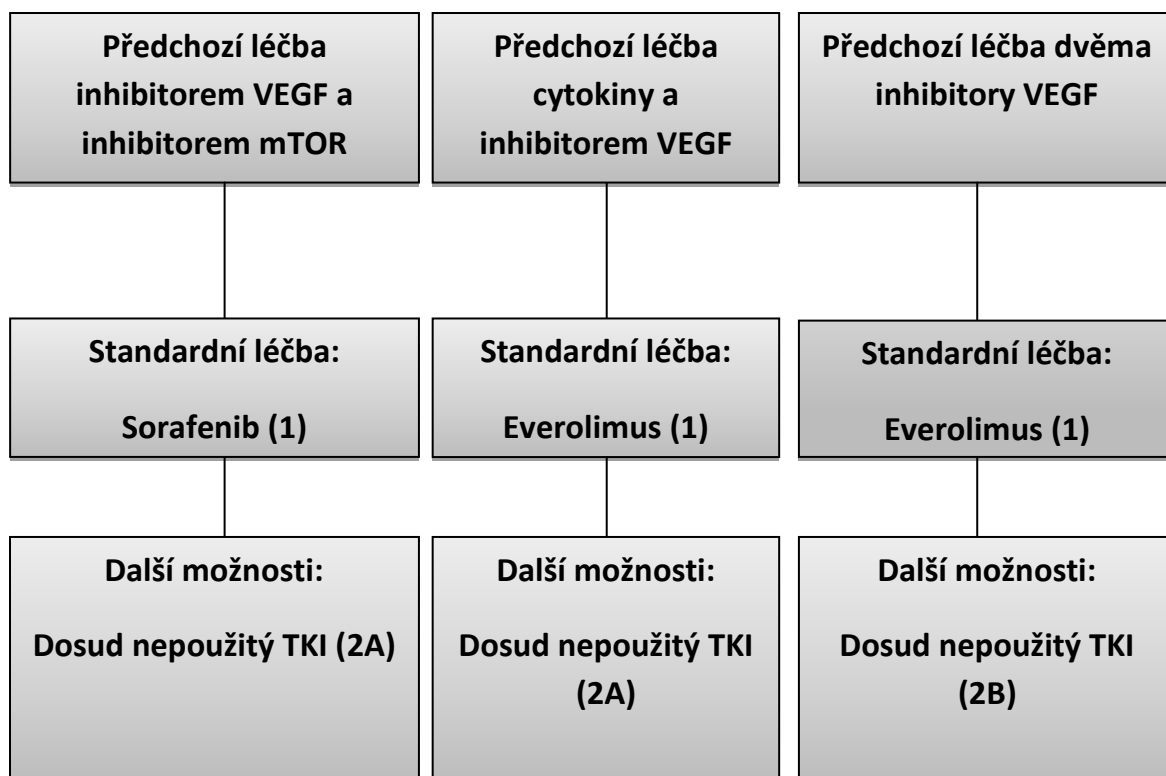


Stupeň: (1) založeno na vysokém stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná, (2A) založeno na nižším stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná, (2B) založeno na nižším stupni důkazů, doporučení ČOS, že léčba je vhodná

2. linie léčby



3. linie léčby



3.4.1 Sunitinib

3.4.1.1 Charakteristika

Sunitinib malát je účinná látka v přípravku, který je znám pod obchodním názvem Sutent. Jedná se o multikinázový inhibitor, který se specificky váže na tyrosinkinázové domény receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor VEGFR 1-3, pro destičkový růstový faktor PDGFRA/B a c-KIT, čímž omezí proliferační účinek, buněčnou invazi, angiogenezi a spustí apoptózu.

3.4.1.2 Indikace

Je indikován v 1. linii léčby lokálně pokročilého inoperabilního nebo metastatického renálního karcinomu u pacientů s dobrou a střední prognózou, ve 2. linii se indikuje pro všechny rizikové skupiny. Také je indikován k léčbě neresekovatelného nebo metastatického maligního GIST (gastrointestinálního stromálního tumoru) po selhání léčby imatinibem a zkouší se u karcinomu prostaty, karcinomu prsu, sarkomu měkkých tkání, maligního melanomu a dalších nádorů.

3.4.1.3 Farmakokinetika

Sunitinib se vysoce váže na plazmatické bílkoviny (až 95%), maximální plazmatické koncentrace dosáhne za 6-12 hodin, má velký distribuční objem (2500 litrů), metabolizuje se v játrech a vylučuje do stolice.

3.4.1.4 Dávkování

Cyklus je 6 týdnů. Užívá se 50 mg denně perorálně (může, ale nemusí, se užívat s jídlem, protože jídlo nemá vliv na biologickou dostupnost sunitinibu) po dobu 4 týdnů a poté je 2 týdny pauza. Denní dávka nesmí překročit 87,5 mg a nesmí klesnout pod 37,5 mg.

3.4.1.5 Nežádoucí účinky

Sunitinib je velmi dobře snášen, většina nežádoucích účinků je jen přechodná a má mírný charakter. K nejčastějším vedlejším účinkům sunitinibu se řadí únava (58%),

nevolnost (49%), průjem (58%), porucha chuti, mukozitida, kožní změny na dlaních a ploskách nohou, depigmentace vlasů a kůže, myalgie a hypertenze. K méně častým nežádoucím účinkům řadíme zvracení, bolesti břicha a hypothyreózu. K závažnějším vedlejším účinkům sunitinibu patří plicní embolie, trombocytopenie (méně než 1%), krvácení do tumoru, febrilní neutropenie.

3.4.1.6 Lékové interakce

Nedoporučuje se současné podávání s CYP3A4 induktory (dexametazon, karbamazepin) a inhibitory CYP3A4 (grapefruit, makrolidová antibiotika, azolová antimykotika a jiné). Je to z toho důvodu, že inhibitory zvyšují plazmatickou koncentraci sunitinibu, proto je nutno snížit denní dávku sunitinibu, pokud je nutné současné užití těchto inhibitorů. Opačným účinkem působí induktory.

3.4.1.7 Kontraindikace

Přecitlivělost na sunitinib, nutná je opatrnost u nemocných s městnavou srdeční slabostí z důvodu prodlužování QT intervalu, což vede k riziku vzniku srdečních arytmií a snížení ejekční frakce LK (19, 29, 35, 36, 37).

3.4.2 Sorafenib

3.4.2.1 Charakteristika

Sorafenib tosylát je obsažený v léčivém přípravku, která je znám pod obchodním názvem Nexavar. Jedná se o multikinázový TKI inhibitor blokuující signální dráhu RAS/RAF/MAPK, konkrétně kinázu RAF, která má za úkol kontrolovat růst nádorových buněk. Současně inhibuje VEGFR, FLT3 (FMS-like tyrosine kinase), KIT a PDGFR, čímž působí antiangiogenním i antiproliferačním účinkem.

Je dobře snášen jak u mladších, tak u starších pacientů (nad 70 let), proto není potřebná úprava dávkování. Zejména starší nemocní, kteří jsou komobiditní, u kterých se objevují KVO a jiná onemocnění, mají z léčby sorafenibem prospěch, díky jeho bezpečnostnímu profilu.

3.4.2.2 Indikace

Sorafenib je celosvětově prvním schváleným zástupcem cílené biologické léčby pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu. Je indikován v 1. linii terapie u pacientů s nemalobuněčným karcinomem ledviny, ve 2. linii léčby u pacientů s pokročilým zhoubným nádorem ledvin nízkého a středního rizika, u nichž předchozí léčba založená na interferonu alfa nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro ně nevhodná (je kontraindikována) a ve 3. linii léčby, kdy je nevhodné či netolerované podávání inhibitoru VEGF (TKI nebo bevacizumab) a inhibitorů mTOR. Další indikací je hepatocelulární karcinom, testuje se u maligního melanomu, u nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prostaty, karcinomu štítné žlázy aj.

3.4.2.3 Farmakokinetika

Sorafenib se z více jak 99% váže na plazmatické bílkoviny, po perorálním podání dosahuje biologická dostupnost sorafenibu 38-49% a maximální plazmatické koncentrace dosahuje cca za 3 hodiny. Je biotransformován v játrech, jeho konjugáty jsou v GIT štěpeny glukuronidázovou aktivitou bakterií, nekonjugovaný sorafenib se reabsorbuje zpět do organismu, téměř 80% se vyloučí do stolice a zbytek ve formě glukuronidu do moči.

3.4.2.4 Dávkování

Doporučená dávka je perorálně 2 tablety po 200 mg 2× denně ve stejném denním čase s nízkotučným jídlem nebo zcela bez jídla (tučná potrava zpomaluje resorpci sorafenibu z trávicího traktu až o 30%). Maximální denní dávka je 800 mg.

3.4.2.5 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním sorafenibu je kožní toxicita (syndrom dlaní a chodidel, vyrážka), průjemy, zvracení, nauzea, stomatitida, únava, bolesti břicha, anorexie, hypertenze, alopecie, zvýšené riziko krvácení (je nutné preventivní přechodné přerušování léčby před chirurgickým zákonek), horší hojení ran. K méně častým NÚ se řadí pankreatitida nebo reflux jícnu. Ze závažnějších NÚ se může objevit srdeční ischemie, výskyt arytmií nebo infarkt myokardu.

3.4.2.6 Lékové interakce

Neměl by se podávat s preparáty, které snižují aciditu a s induktory metabolických enzymů. Zvyšuje plazmatickou koncentraci současně podávaného docetaxelu a doxorubicinu. Pacienti užívající warfarin by měli mít častější kontroly INR (19, 29, 35, 38, 39, 40).

3.4.3 Pazopanib

3.4.3.1 Charakteristika

Pazopanib je součástí léčivého přípravku, který je znám pod obchodním názvem Votrient. Řadí se k multikinázovým TKI s převážným účinkem na angiogenezi. Inhibuje tyrozinkinázové domény receptorů VEGFR 1-3, PDGFRA/B a KIT.

3.4.3.2 Indikace

Je určen k podání v 1. linii léčby pokročilého, inoperabilního anebo metastatického karcinomu ledviny u pacientů s dobrou či střední prognózou a ve 2. linii k léčbě pacientů, kteří byli dříve léčeni cytokiny. Další indikací je léčba nemalobuněčného karcinomu plic, ovaria a sarkomy měkkých tkání.

3.4.3.3 Dávkování

Doporučená dávka je jednou denně 800 mg perorálně a nalačno (hodinu před nebo dvě hodiny po jídle). Dávkování může být sníženo, ale nemělo by být zvýšeno. Léčbu je možné dočasně (např. na týden) přerušit, poté se léčba zahájí dávkou 200 mg denně a postupně se zvyšuje o 200 mg podle individuální tolerance pacienta.

3.4.3.4 Nežádoucí účinky

Mezi časté nežádoucí účinky s nižším stupněm závažnosti se řadí změna barvy vlasů, únava, snížení chuti k jídlu, poruchy chuti, nevolnost, bolest břicha, hypothyreóza. Mezi závažnější vedlejší účinky patří hepatotoxicita (porucha jaterní funkce), hypertenze, hyperglykemie, průjem, krvácivé příhody.

3.4.3.5 Lékové interakce

Mezi lékové interakce patří současné podávání pazopanibu se silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4, nescifické efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP) nebo BCRP (breast cancer resistance protein).

3.4.3.6 Kontraindikace

Kontraindikován je při přecitlivělosti pacienta na pazopanib nebo na kteroukoli pomocnou látku v přípravku a při těžkém onemocnění jater (19, 29, 35, 41, 42).

3.4.4 Axitinib

3.4.4.1 Charakteristika

Axitinib, který je součástí nejnovějšího preparátu na trhu s obchodním názvem Inlyta, patří mezi silný TKI s převážným účinkem na angiogenezi, který selektivně inhibuje VEGFR již ve velice nízkých koncentracích, čímž je považován za lék nové generace. Rovněž inhibuje Flt-3, KIT a PDGFR.

3.4.4.2 Farmakokinetika

Axitinib je rychle absorbován trávicím traktem, jeho rozpustnost souvisí s kyselým pH v žaludku (čím je nižší, tím je jeho rozpustnost vyšší). Z 99% se váže na plazmatické bílkoviny (albumin), biologická dostupnost je 58%, maximální plazmatické koncentrace dosahuje během 2-5 hodin. Eliminuje se játry.

3.4.4.3 Indikace

Je indikován ve 2. linii léčby dospělých pacientů s pokročilým anebo metastatickým renálním karcinomem po selhání předchozí léčby inhibitory VEGF (TKI nebo bevacizumab) nebo po selhání léčby cytokiny. Klinicky se využívá i u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic a štítné žlázy a je zkoušen u řady solidních nádorů.

3.4.4.4 Dávkování

Doporučená úvodní dávka je 2x za den 5 mg axitinibu. Pokud je axitinib pacientem dobře snášen, jeho krevní tlak je pod 150/90 mmHg a pacient neužívá antihypertenziva, pak může být dávka postupně zvýšena na 7 mg 2x denně, maximální denní dávka je 10 mg 2x denně. Dávka může být také snížena na 3 mg 2x denně až 2 mg 2x za den, důvodem může být výskyt některých nežádoucích účinků, které mohou zapříčinit dočasné či trvalé vysazení axitinibu.

3.4.4.5 Nežádoucí účinky

Axitinib je dobře snášený lék, jeho vedlejší účinky jsou dobře zvladatelné. Mezi nejčastější nežádoucí účinky, které může axitinib zapříčinit, se řadí průjem, hypertenze, únava, anorexie (s ní spojená snížená chuť k jídlu a pokles hmotnosti), nauzea, dysfonie, hypothyreóza, proteinurie, hyperglykémie, hyperkalemie, hyponatrie, vzestup lipázy. Mezi závažnější nežádoucí účinky se řadí arteriální a venózní tromboembolické příhody, krvácení (včetně gastrointestinálního krvácení, krvácení do mozku a hemoptýzy), gastrointestinální perforace, tvorba píštělí a hypertenzní krize.

3.4.4.6 Lékové interakce

Nedoporučuje se současně podávat axitinib se silnými inhibitory CYP3A4/5 (např. ketokonazol), které zvyšují koncentraci axitinibu v plazmě a silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin), které naopak snižují koncentraci axitinibu v plazmě. PPI a antagonisté H₂ receptorů negativně ovlivňují absorpci axitinibu, proto by se měli užívat s odstupem. Pacienti užívající antikoagulantia by měli raději užívat nízkomolekulární heparin (ne warfarin) (19, 26, 35, 43, 44).

3.4.5 Temsirolimus

3.4.5.1 Charakteristika

Temsirolimus je obsažen v přípravku, který je registrován pod obchodním názvem Torisel. Je to dihydroxyester sirolimu (rapamycinu) a patří mezi selektivní inhibitory savčího rapamycinového receptoru mTOR. Jeho inhibicí se sníží produkce transkripčních faktorů (HIF1-2) a tím se zastaví angiogeneze, protože že sníží výdej angiogenních faktorů (VEGF, PDGF). Blokádou mTOR se také přímo ovlivní apoptóza tím, že se zastaví proliferace buněk ve fázi G1-S. Temsirolimus je metabolizován v játrech a vylučován žlučí do stolice.

3.4.5.2 Indikace

V současnosti je první volbou a jediným úspěšným lékem v 1. linii léčby pacientů s pokročilým nebo metastatickým renálním karcinomem se špatnou prognózou (mají alespoň tři ze šesti prognosticky závažných rizikových faktorů).

3.4.5.3 Dávkování

Doporučená dávka je 1x týdně 25 mg intravenózně v 30–60 minutové infúzi a doporučená je premedikace antihistaminikem jako prevence alergické reakce.

3.4.5.4 Nežádoucí účinky

Mezi nežádoucí účinky temsirolimu se řadí hypersenzitivní reakce, kožní příznaky, hyperglykemie, infekce, intersticiální pneumonitida, anafylaktická reakce, hyperlipidemie, intracerebrální krvácení, periferní edémy, renální selhání, perforace střev, nauzea, mukozitida, katarakta, hematotoxicita a zhoršení hojení ran. Pacienti by měli být upozorněni, že léčba temsirolimem může být spojena se zvýšením hladiny glukózy v krvi a poruchami krevního obrazu.

3.4.5.5 Lékové Interakce

Je třeba se vyhnout současnému podání s induktory CYP3A4/5 a inhibitory CYP3A4, současnému podání s antikoagulacii, které by mohlo zvýšit riziko rozvoje

intracerebrálního krvácení a souběžnému podání s ACEI, které by mohlo vést ke vzniku angioneurotického edému.

3.4.5.6 Kontraindikace

Je kontraindikován u hypersenzitivních pacientů na temsirolimus a jeho metabolity, polysorbát 80 nebo na některou pomocnou látku v přípravku. Kontraindikováno je během léčby temsirolimem očkování živými vakcínami (19, 29, 35, 45, 46).

3.4.6 Everolimus

3.4.6.1 Charakteristika

Everolimus je součástí léčivého přípravku, který je registrován pod obchodním názvem Afinitor. Jedná se o esterový analog rapamycinu, který působí jako selektivní inhibitor mTOR a redukuje hladinu VEGF. Inhibuje angiogenezi, buněčný růst, proliferaci buněk i jejich přežití. Působí imunopresivně, proto se užívá při transplantacích srdce či ledvin k profylaxi jejich nepřijetí organismem.

3.4.6.2 Indikace

Je indikován ve 2. linii léčby u pacientů s pokročilým anebo metastatickým renálním karcinomem, u kterých došlo k selhání léčby a k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie. Indikuje se také ve 3. linii léčby po předchozí léčbě cytokiny a inhibitory VEGF anebo po přechodí léčbě dvěma inhibitory VEGF. Testuje se i u dalších maligních nádorů, například u malobuněčného karcinomu plic, v kombinaci s jinými inhibitory u GIST, trastuzumab rezistentního karcinomu prsu, maligních gliomů, rezistentních lymfomů, sarkomů měkkých tkání a mnoha dalších. Rozvíjí se také léčba mozkových metastáz, protože proniká hematoencefalickou bariérou.

3.4.6.3 Dávkování

Doporučená dávka je 10 mg 1x denně perorálně nebo intravenózně. Dávku lze snížit na 5 mg 1x denně. Pokud dojde k dočasnému přerušení léčby (např. na jeden týden), pak se léčba zahájí denní dávkou 5 mg.

3.4.6.4 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky jsou průjemy, únava, nevolnost, zvracení, vyrážka, snížený počet lymfocytů, hyperglykémie, snížená hladina hemoglobinu, snížená hladina fosfátů, hyperlipidemie (tedy zvýšená hladina cholesterolu, hypertriglyceridemie), infekce, imunosuprese, mukozitida (hlavně stomatitida), intersticiální pneumonitida.

3.4.6.5 Lékové interakce

Everolimus je substrátem pro CYP3A4, proto by se neměl podávat současně s inhibitory a induktory CYP3A4, také je substrátem a středně silným inhibitorem P-glykoproteinu, proto nepodávat souběžně nescifické efluxní pumpy PgP.

3.4.6.6 Kontraindikace

Je kontraindikován při hypersenzitivitě na léčivou látku, na deriváty rapamycinu anebo na kteroukoli pomocnou látku v přípravku (19, 29, 35, 47, 48).

3.4.7 Bevacizumab

3.4.7.1 Charakteristika

Bevacizumab je ověřená, bezpečná a účinná látka obsažena v léčivém přípravku, který je znám pod obchodním názvem Avastin. Jedná se o neutralizační humanizovanou rekombinantní monoklonální protilátku anti-VEGF blokující interakci VEGF s VEGFR na povrchu endotelových buněk, čímž zabrání vzniku nových cév v nádoru a tím zastaví nádorový růst.

3.4.7.2 Indikace

V kombinaci s IFN- α je indikován k první linii léčby pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem ledviny s dobrou či střední prognózou (indikuje se nemocným v dobrém celkovém stavu, bez předchozí cílené biologické léčby nebo léčby cytokiny), k léčbě metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rekta (v kombinaci s chemoterapií), karcinomu prsu (v kombinaci s paklitaxelem), nemalobuněčného

plicního karcinomu (v kombinaci s platinou). Testuje se u karcinomu pankreatu a různých typů sarkomů.

3.4.7.3 Dávkování

Doporučená dávka je 10 mg na kg tělesné hmotnosti jednou za 14 dní podávaná nitrožilní infúzí. Interferon alfa je podáván v úvodní dávce 9MIU s.c. 3x týdně po dobu až 52 týdnů nebo do progresu. Dávka interferonu se může snížit až na 3 MIU 3x týdně ve dvou krocích (podpoří to snížení NÚ a účinnost kombinace zůstává zachována).

3.4.7.4 Nežádoucí účinky a upozornění

Bevacizumab je velmi dobře snášen, ale přesto se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako hypertenze, arteriální tromboembolie (tvorba krevním sraženin v tepnách), krvácení (nejčastěji slizniční krvácení), zhoršené hojení ran, proteinurie (bílkovina v moči). Málo častým, ale obávaným vedlejším účinkem, je gastrointestinální perforace, konkrétně protržení střev, ke kterému dochází cca u 1 % pacientů. Při léčbě, kdy je používán bevacizumab, je třeba opatrnosti u pacientů s hemoptýzou, dále u pacientů, kteří jsou léčeni antikoagulancii nebo jsou po operačním výkonu (riziko rozpadu rány a zvýšení krvácení), u hypertoniků (je nutné u všech nemocných monitorovat TK, pokud dojde ke zhoršení hypertenze, pak je třeba léčbu ukončit). Během užívání bevacizumabu, zvláště pokud se vyskytuje v anamnéze nebo věk nemocného přesahuje 65 let, může dojít ke vzniku arteriální tromboembolické příhody (CMP, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu), proto je nutné věnovat těmto pacientům zvýšenou pozornost.

3.4.7.5 Kontraindikace

Bevacizumab je kontraindikován při přecitlivělosti pacienta na léčivou látku, na rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky a v těhotenství (19, 29, 35, 49, 50).

4. Speciální část

4.1 Pilotní, registrační studie

Ve všech studiích (tab. 3) byla hlavním cílem a současně měřítkem účinnosti buď celková doba přežití (OS), tedy čas, který uplynul od randomizace do úmrtí (z jakékoliv příčiny) nebo přežití bez progresse onemocnění (PFS), což je čas od randomizace do progresse onemocnění. Sekundární cíle zahrnovaly posouzení míry objektivní odpovědi (ORR), dobu do progresse (TTP), trvání odpovědi (DR), hodnocení bezpečnosti, laboratorních abnormalit, hodnocení kvality života nemocného. Studie vždy probíhala do progresse onemocnění, smrti, výskytu nepřijatelné toxicity nebo do odstoupení pacienta ze studie.

Studii se účastnili muži i ženy starší 18 let, u kterých se očekávalo přežití 12 týdnů, s PS (performance status) 0 nebo 1, tedy dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) v celkově dobrém výkonnostním stavu s histologicky nebo cytologicky potvrzenou diagnózou světlobuněčného lokálně pokročilého anebo metastazujícího RCC, s minimálně jednou lézí, bez mozkových metastáz.

Tabulka č. 3: Přehled klinických, registračních studií: výsledky celkového přežití a přežití bez progresse u pacientů s pokročilým nebo metastatickým renálním karcinomem

Počet účastníků	Léčba	Účinnost
750	Sunitinib vs IFN- α	Medián PFS (měsíce) 11 sunitinib vs 5 IFN- α Medián OS (měsíce) 26,4 sunitinib vs 21,8 IFN
903	Sorafenib vs placebo	Medián PFS (měsíce) 5,5 sorafenib vs 2,8 placebo Medián OS (měsíce) 17,8 sorafenib vs 14,3 placebo
435	Pazopanib vs placebo	Medián PFS (měsíce) 9,2 pazopanib vs 4,2 placebo Medián OS (měsíce) 22,9 pazopanib vs 20,5 placebo
723	Axitinib vs sorafenib	Medián PFS (měsíce) 6,7 axitinib vs 4,7 sorafenib Medián OS (měsíce) 20,1 axitinib vs 19,2 sorafenib
626	Temsirolimus vs IFN- α vs Temsirolimus + IFN- α	Medián PFS (měsíce) 5,6 temsirolimus vs 3,2 IFN- α Medián OS (měsíce) 10,9 temsirolimus vs 7,3 IFN- α
416	Everolimus vs placebo	Medián PFS (měsíce) 4,9 everolimus vs 1,9 placebo Medián OS (měsíce) 14,8 everolimus vs 14,4 placebo
649	Bevacizumab + IFN- α vs samotný IFN- α	Medián PFS (měsíce) 10,2 bevacizumab + IFN- α vs 5,4 IFN- α Medián OS (měsíce) 23,3 bevacizumab + IFN- α vs 19,8 IFN- α

IFN- α = interferon- α , OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresse

4.1.1 Sunitinib (Sutent)

4.1.1.1 Charakteristika

Žádost o registraci byla EMEA (European Medicines Agency) předložena dne 30. srpna 2005, kdy prevalence pokročilého renálního karcinomu v EU představovala asi 3 z 10 000 obyvatel. Na základě preklinických a klinických studií byl Sutent podmíněčně schválen Evropskou komisí 19. července 2006 a registrován 11. 1. 2007. Nejdříve byly provedeny dvě jednoramenné studie s cílem zhodnotit účinnost a dávku sunitinibu. Podkladem pro schválení přípravku se staly výsledky třetí fáze otevřené, mezinárodní, multicentrické a randomizované studie hodnotící účinnost a bezpečnost sunitinibu v porovnání s IFN- α .

4.1.1.2 Účastníci studie

Studie se účastnilo 750 pacientů, kteří nebyli předlčeni předchozí systémovou terapií, randomizovaných v poměru 1:1. 375 pacientům byl podáván sunitinib, 375 interferon alfa.

4.1.1.3 Léčba

Jedno rameno pacientů užívalo 50 mg sunitinibu denně po dobu 4 týdnů a s 2 týdny odpočinku v opakovaných 6 týdenních cyklech. V případě toxicity mohla být dávka snížena na 37,5 mg nebo 25 mg. Druhé rameno užívalo IFN - α podávaný podkožní injekcí ve výši 3 milionů jednotek (MIU) první týden, 6 MIU druhý týden a 9 MIU třetí týden a dále s 3 týdenním odpočinkem.

4.1.1.4 Výsledky

Medián PFS pro skupinu léčenou sunitinibem byl 11 měsíců v porovnání s 5 měsíci pro IFN - α . K progresi onemocnění nebo smrti došlo u 96 (25,6 %) pacientů užívajících sunitinib a 154 (41,1%) pacientů užívajících interferon – α . Medián OS byl 26,4 měsíců u sunitinibu a 21,8 u INF- α . Výsledky ORR demonstrovaly robustní zlepšení u podávaného sunitinibu 27,5% (CR 0%, PR 27,5%, SD 42,7%, PD 13,9%) oproti 5,3% u IFN- α . Krom výše zmiňovaných výsledků nutno také poukázat na zlepšení fyzického i

funkčního stavu a zlepšení celkové kvality života při užívání sunitinibu versus u pacientů užívajících IFN- α (51).

4.1.2 Sorafenib (Nexavar)

4.1.2.1 Charakteristika

Žádost o registraci byla EMEA předložena 7. září 2005. Na základě preklinických a klinických studií byl schválen Evropskou komisí a registrován 19. července 2006. První fáze studie vyhodnotila dávku, druhá účinnost a stěžejní pro registraci byla třetí fáze klinické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie, která měla za úkol porovnat sorafenib versus placebo.

4.1.2.2 Účastníci studie

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří nepodstoupili více než jednu systémovou terapii (dokončenou nejméně 30 dní dříve, ale ne více než 8 měsíců před randomizací). Studie se zúčastnilo 903 pacientů, 451 pacientů bylo léčeno sorafenibem a 452 placebem, z toho 752 pacientů bylo předléčeno cytokiny.

4.1.2.3 Léčba

Pacientům byl podáván 2x denně 400 mg sorafenibu nalačno anebo placebo.

4.1.2.4 Výsledky

Medián PFS u pacientů užívajících sorafenib byl v průměru 5,5 měsíců oproti 2,8 měsícům u placeba. Medián OS u pacientů užívajících přípravek Nexavar byl v průměru 17,8 měsíců versus 14,3 měsíců pro placebo. ORR dosahovala 11% u sorafenibu (CR 0%, PR 11 %, SD 77,9%, PD 8,7%) oproti 2% u placeba (52, 53, 54).

4.1.3 Pazopanib (Votrient)

4.1.3.1 Charakteristika

Votrient byl schválen a registrován Evropskou komisí 14. června 2010, což bylo změněno na úplnou registraci 1. července 2013. Protinádorová aktivita pazopanibu v mRCC byla poprvé prokázána v první fázi klinické multicentrické, otevřené, nerandomizované studii fáze, která sloužila k nalezení vhodné dávky, pro hodnocení dalších fází byla stanovena dávka 800 mg jednou denně. Ve druhé fázi byla doložena studie o účinnosti pazopanibu a stěžejní pro registraci pazopanibu se stala třetí fáze randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie, která měla za cíl zhodnotit účinnost a bezpečnost pazopanibu v porovnání s placebem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím RCC.

4.1.3.2 Účastníci studie

Pacienti měli za sebou jednu systémovou (cytokinovou) léčbu, od které již uplynuly 2 týdny a která byla ukončena kvůli progresi onemocnění či toxicitě. Pacienti byli randomizováni dle toho, zda podstoupili léčbu cytokiny či nikoli, v poměru 2:1 pazopanib versus placebo. Celkem bylo randomizováno 435 pacientů. 290 bylo léčeno pazopanibem, z toho 135 nemocných bylo po léčbě cytokiny a 155 léčbu zahajovalo pazopanibem, 145 pacientům bylo podáváno placebo, z nichž 46 bylo dříve léčeno cytokiny a 78 začínalo svou první léčbu.

4.1.3.3 Léčba

Nemocní dostávali buď placebo anebo 800 mg pazopanibu denně.

4.1.3.4 Výsledky

Medián PFS vyšel lépe ve prospěch pazopanibu, který se ukázal účinnější než placebo. Pacienti užívající pazopanib žili v průměru 9,2 měsíců bez progresse onemocnění, ve srovnání s 4,2 měsíci u pacientů, kteří užívali placebo. Hodnocení celkového přežití (OS) dopadlo v průměru 20,5 měsíců pro placebo versus 22,9 měsíců pro pazopanib. Objektivní odpověď (ORR) byla zaznamenána u 30% nemocných léčených pazopanibem v porovnání s 3% nemocných léčených placebem (55).

4.1.4 Axitinib (Inlyta)

4.1.4.1 Charakteristika

Evropská komise udělila rozhodnutí o registraci 3. září 2012. První fáze studie stanovila dávku axitinibu na 5 mg 2x denně, ve druhé fázi byl axitinib hodnocen u pacientů s mRCC refrakterních na léčbu cytokiny a u nemocných s mRCC po selhání léčby TKI, obě studie prokázaly vysokou účinnost axitinibu. Jedním z podkladů pro registraci axitinibu byla randomizovaná nezaslepená klinická studie třetí fáze, která porovnávala účinnost a bezpečnost axitinibu vs sorfenibu u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění při léčbě sunitinibem, bevacizumabem + IFN- α , temsirolimem anebo cytokiny.

4.1.4.2 Účastníci studie

Studie se účastnili nemocní, kteří byli v předchozí linii léčení sunitinibem, bevacizumabem + IFN- α , cytokiny nebo temsirolimem a došlo u nich buď k progresi onemocnění anebo k ukončení léčby (nejpozději 2 týdny před vstupem do této studie).

Randomizováno bylo 723 pacientů v poměru 1:1, 361 bylo léčeno axitinibem a 362 bylo léčeno sorafenibem. Do studie bylo zařazeno 54% nemocných, u kterých selhala léčba sunitinibem, 35% nemocných před léčených cytokiny, 8% pacientů, kteří byli po terapii bevacizumabem a 3% nemocných před léčených temsirolimem.

4.1.4.3 Léčba

Léčba byla podávána kontinuálně ve 4 týdenních cyklech. Ve skupině užívající axitinib byla počáteční dávka stanovena na 5 mg 2x denně (pravidelně po 12 hodinách) perorálně s jídlem. Pokud byl axitinib tolerován, pak se mohla dávka navýšit na 7mg 2x denně až na 10 mg 2x denně. Skupina léčená sorafenibem užívala 2x denně 400 mg perorálně bez jídla.

4.1.4.4 Výsledky

Studie potvrdila, že je axitinib účinnější oproti sorafenibu a potvrdila účast axitinibu ve 2. linii léčby mRCC. Medián PFS u pacientů užívající axitinib byl v průměru

6,7 měsíce a 4,7 měsíce u pacientů užívajících sorafenib. Účinky byly lepší u pacientů, kteří byli dříve léčeni cytokiny než u pacientů dříve užívající sunitinib. Medián OS byl v průměru 20,1 měsíců vs 19,2 měsíců. ORR ve skupině užívající axitinib dosáhla 19,4%, se sorafenibem 9,4% (26, 56).

4.1.5 Temsirolimus (Torisel)

4.1.5.1 Charakteristika

Žádost o registraci byla předložena 5. října 2006, kdy prevalence RCC v EU byla 35 na 100 000 obyvatel. Torisel byl registrován 19. listopadu 2007. Stěžejní klinická studie, která potvrdila účinnost temsirolimu u pacientů s mRCC se špatnou prognózou byla tříramenná, randomizovaná, multicentrická a otevřená studie, která porovnávala samostatný temsirolimus, interferon alfa a jejich kombinaci.

4.1.5.2 Účastníci studie

Pacienti studie nepodstoupili předchozí systémovou léčbu a důležitá byla přítomnost alespoň 3 ze 6 prognostických faktorů dle MSKCC.

626 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1:1 do třech ramen studie. První skupina, ve které bylo 207 nemocných, užívala INF- α , ve druhé skupině bylo 209 pacientů užívajících temsirolimus a 210 nemocných užívalo kombinaci INF- α a temsirolimu.

4.1.5.3 Léčba

Pacienti byli rozděleni do jedné ze tří léčebných skupin:

A, užívající samotný INF - α 3x týdně subkutánně s počáteční dávkou 3 MIU, která se stupňovala na nejvyšší přípustnou dávku (maximálně 18 MIU 3 krát týdně),

B, užívající 25 mg temsirolimu 1x týdně v intravenózní infuzi,

C, užívající kombinaci INF - α a temsirolimu. V prvním týdnu byl podáván pouze INF - α v dávce 3 MIU 3x týdně, všechny následující týdny bylo podáváno 15 mg temsirolimu 1x týdně a 6MIU INF - α 3x týdně.

Důležitá byla také premedikace antihistaminiky (např. 25-50 mg difenhydraminu), která se dávala 30 minut před každou infúzí temsirolimu. Pokud byl podán paracetamol nebo NSAID bylo zapotřebí udržet interval odstupu 1-2 hodiny před podáním IFN – α .

4.1.5.4 Výsledky

Medián OS u pacientů užívající temsirolimus byl v průměru 10,9 měsíců ve srovnání se 7,3 měsíců u pacientů léčených IFN- α a 8,4 měsíců u pacientů užívajících kombinace INF- α a temsirolimu. Medián PFS u pacientů užívajících temsirolimus byl v průměru 5,6 měsíců, ve skupině užívající pouze INF- α byl 3,2 měsíce a ve skupině užívající kombinaci byl 4,9 měsíců. Míra léčebné odpovědi (ORR) byla 9,1% u nemocných užívající temsirolimus (CR 0, PR 9,1%, SD 63,6%, PD 19,6%), 5,3% u IFN- α a 9,5% u kombinace (57).

4.1.6 Everolimus (Afinitor)

4.1.6.1 Charakteristika

Žádost o registraci přijata EMEA 1. července 2008, Evropská komise udělila rozhodnutí o registraci 3. srpna 2009. Klinická účinnost everolimu je založena na třetí fázi randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované, multicentrické studie, která měla za cíl porovnat bezpečnost a účinnost everolimu ve srovnání s placebem u pacientů s mRCC.

4.1.6.2 Účastníci studie

Do studie byli vybráni pacienti, u kterých došlo k ukončení minimálně jedné TKI terapie nebo k progresi při předchozí léčbě pomocí TKI (sunitinib, sorafenib). Randomizováno bylo 416 pacientů v poměru 2:1 pro placebo, 279 dostávalo everolimus a 139 placebo.

4.1.6.3 Léčba

Jedna skupina užívala 10 mg everolimu denně ve dvou 5 mg tabletách, druhá dostávala placebo.

4.1.6.4 Výsledky

Pacienti, kteří užívali Afinitor žili v průměru 4,9 měsíců bez progresse onemocnění, ve srovnání se 1,9 měsíci u pacientů, kteří užívali placebo. Medián OS pro everolimem léčených pacientů byl 14,8 měsíců a 14,4 měsíců u pacientů s placebem. Léčebná odpověď (ORR) byla pouze 1,8% (CR 0%, PR 1,8%, SD 66,8%. PD 20,6%) z důvodu výrazného předlčení nemocných (58).

4.1.7 Bevacuzimab (Avastin)

4.1.7.1 Charakteristika

Dne 4. prosince 2003 byla podána žádost o registraci, Evropská komise udělila rozhodnutí 12. ledna 2005. Rozhodující klinická studie pro registraci byla třetí fáze multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studie, která porovnávala přípravek Avastin s placebem.

4.1.7.2 Účastníci studie

Do studie bylo zařazeno celkem 649 pacientů, z nichž 327 bylo randomizováno k léčbě bevacizumabem v kombinaci s interferonem alfa a 322 pacientů užívalo kombinaci placeba s interferonem alfa.

4.1.7.3 Léčba

Pacienti v první skupině užívali 10 mg/kg bevacizumabu denně + interferon alfa 9 MIU 3x týdně, druhá skupina užívala dávku placeba + 3x týdně 9 MIU IFN- α .

4.1.7.4 Výsledky

Průměrná doba přežití bez progresse byla 10,2 měsíce u pacientů užívajících přípravek Avastin a 5,4 měsíce u pacientů užívajících placebo. Medián OS byl 23,3 měsíců u pacientů užívajících bevacizumab oproti 19,8 měsíců u pacientů užívajících placebo. ORR dosahoval 31,4% u bevacizumabu (CR 1,3% PR 30,1% SD 46,1% PD 19,9%) oproti 12,8% u pacientů užívajících placebo (59).

4.2 Databáze RENIS

Jedná se o poregistrační databázi, která vznikla v červnu 2007 na základě podnětu České onkologické společnosti ČLS JEP (Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně). Projektu se aktivně účastní celkem 20 onkologických pracovišť z České republiky, které se dlouhodobě zabývají léčbou pacientů s renálním karcinomem (Praha, Brno, Ostrava, HK, Zlín, Plzeň, Pardubice a další).

V této databázi nalezneme epidemiologická a klinická data, léčebné režimy, analýzu léčebných odpovědí, rizikové faktory, komplikace a nežádoucí účinky léčby pacientů ČR, u kterých byl diagnostikován RCC a u kterých byla indikována cílená biologická léčba sunitinibem, temsirolimem, everolimem, bevacizumabem a pazopanibem. Axitinib je v klinické praxi krátce, proto v databázi RENIS výsledky zatím nejsou zveřejněny, u pazopanibu v databázi RENIS zatím není dosažen medián OS ani PFS, proto není možné vzájemné porovnání jeho parametrů dosažených v registrační studii s databází RENIS.

Cílem tohoto projektu je sledování celkového počtu pacientů léčených preparáty cílené biologické léčby, hodnocení bezpečnosti těchto léčiv, efektivity léčby, použitých léčebných režimů a analýza přežití pacientů.

Databáze je aktualizována 2x ročně, v říjnu a březnu. K datu 7. 10. 2013 bylo v registru RENIS 2476 pacientů, z toho 1749 (70,6%) mužů a pouze 727 žen (29,4%), nejčastěji ve věkové kategorii 55-75 let. Pacienti jsou obvykle diagnostikováni a zařazeni do registru v průměru v 60 letech, při zahájení cílené léčby je průměrný věk pacientů 63 let. U 2357 (95,2%) pacientů se vyskytoval světlobuněčný typ karcinomu, u 99 (4%) papilární karcinom, 14 (0,6%) pacientů trápil chromofóbní karcinom a karcinom ductus Belini postihnul 4 (0,2%) pacienty. V roce 2013 zahájilo cílenou biologickou léčbu 315 pacientů (60).

4.2.1 Sunitinib (Sutent)

4.2.1.1 Charakteristika

K 7. 10. 2013 bylo v databázi 1847 pacientů, kteří byli léčeni sunitinibem, z toho 235 se začalo léčit v roce 2013. Medián věku při zahájení cílené léčby sunitinibem byl 63 let. U 95,1% pacientů byl histologickým nálezem světlobuněčný typ RCC. Pouze u 3,1% (57) pacientů se při zahájení cílené léčby nevyskytovaly metastázy, u 96,9% (1790) pacientů se metastázy vyskytly, nejčastěji v plicích (65,3%), lymfatických uzlinách (37,0%) a kostech (28%). Nefrektomii před zahájením léčby podstoupilo 1551 (87%) pacientů, pouze u 187 (10,1%) pacientů nebyl proveden žádný chirurgický výkon. 85,9% (1587) pacientů bylo bez předchozí cílené léčby a začínala svou terapii sunitinibem, jinou cílenou léčbu před zahájením léčby sunitinibem dostalo 14,1% (260) pacientů, nejčastěji sorafenib (u 181, tedy 9,8% pacientů), cytokiny byly podány přibližně u 39% pacientů.

4.2.1.2 Výsledky z databáze

Medián OS u pacientů užívajících sunitinib z databáze RENIS byl 27,1 měsíců (71,5% pacientů přežilo 1 rok, 53,7% přežilo 2 roky). Medián PFS byl v průměru 10,0 měsíců (64,2% pacientů přežilo 6 měsíců bez progresu, 1leté přežití bez progresu bylo zaznamenáno u 44,5% pacientů a 2 roky bez progresu přežilo 24,3% pacientů). Odpověď na léčbu byla zaznamenána u 56,3% pacientů (CR 4,6%, PR 20,1%, SD 31,6%, PD 29,3%) (61).

4.2.2 Sorafenib (Nexavar)

4.2.2.1 Charakteristika

K 7. 10. 2013 bylo v databázi 881 pacientů, kteří byli léčeni sorafenibem, z toho 48 se začalo léčit v roce 2013. Medián věku při zahájení cílené léčby byl 63 let. U 95,7% pacientů byl histologickým nálezem světlobuněčný typ RCC. Pouze u 2,6% (23) pacientů se při zahájení cílené léčby nevyskytovaly metastázy, u 97,4% (858) pacientů se metastázy vyskytly, nejčastěji v plicích (69,4%), lymfatických uzlinách (36,8%) a kostech (31,1%). Nefrektomii před zahájením cílené léčby podstoupilo 88% pacientů,

pouze u 77 (9%) pacientů nebyl proveden žádný chirurgický výkon. 64,6% (569) pacientů byla bez předchozí cílené léčby a začínala terapii sorafenibem, jinou cílenou léčbu před zahájením léčby sorafenibem dostalo 35,4% (312) pacientů, nejčastěji sunitinib (u 268, tedy 30,4% pacientů), cytokiny byly podány přibližně u 74,3% pacientů.

4.2.2.2 Výsledky z databáze

Medián OS u pacientů užívajících sorafenib z databáze RENIS byl 21,4 měsíců (68,9% pacientů přežilo 1 rok, 47,0% přežilo 2 roky). Medián PFS byl v průměru 7,6 měsíců (57% pacientů přežilo 6 měsíců bez progresu, 1leté přežití bez progresu bylo zaznamenáno u 34,7% pacientů a 2 roky bez progresu přežilo 16,7% pacientů). Odpověď na léčbu byla zaznamenána u 50,6% pacientů (CR 1,8%, PR 15,9%, SD 32,9%, PD 32,3%) (62).

4.2.3 Pazopanib (Votrient)

4.2.3.1 Charakteristika

K 7. 10. 2013 bylo v databázi 213 pacientů, kteří byli léčeni pazopanibem, z toho 73 se začalo léčit v roce 2013. Medián věku při zahájení cílené léčby byl 66 let. U 206 (96,7%) pacientů byl histologickým nálezem světlobuněčný typ RCC. V čase zahájení cílené léčby byly přítomny metastázy u 207 (97,2%) pacientů, nejčastěji v plicích (66,7%), lymfatických uzlinách (39,8%), a kostech (25,8%), pouze u 6 (2,8%) se na začátku léčby metastázy nevyskytovaly. Nefrektomii podstoupilo 77% pacientů, u 18% (39) pacientů nebyl proveden žádný chirurgický výkon. 88,3% (188) pacientů byla bez předchozí cílené léčby a začínala svou terapii pazopanibem, jinou cílenou léčbu před zahájením léčby pazopanibem dostalo jen 11,7% (25) pacientů, ve 4,7% (10) se jednalo o sunitinib, cytokiny byly podány přibližně u 12,2% pacientů.

4.2.3.2 Výsledky z databáze

Léčba pazopanibem u více než poloviny pacientů stále probíhá, proto je výrazně omezeno vyhodnocení efektivity léčby i provedení analýzy OS a PFS. Výsledky jsou variabilní, a proto nejsou uvedeny (63).

4.2.4 Temsirolimus (Torisel)

4.2.4.1 Charakteristika

K 25. 3. 2013 bylo v databázi 63 pacientů, kteří byli léčeni temsirolismem, z toho 5 se začalo léčit v roce 2013. Medián věku při zahájení cílené léčby byl 62 let. U 79,4% pacientů byl histologickým nálezem světllobuněčný typ RCC. V čase zahájení cílené léčby byly u všech pacientů přítomny metastázy, nejčastěji v plicích (73,0%), lymfatických uzlinách (60,3%), játrech (31,7%) a kostech (30,2%). Nefrektomii podstoupilo 61,9% (39) pacientů, u 31,7% (20) pacientů nebyl před zahájením léčby proveden žádný chirurgický výkon. 90,5% (57) pacientů byla bez předchozí cílené léčby a začínala svou terapii temsirolismem, jinou cílenou léčbu před zahájením léčby temsirolismem dostalo jen 9,5% (6) pacientů, cytokiny byly podány přibližně u 17,5% pacientů.

4.2.4.2 Výsledky z databáze

Medián OS u pacientů užívajících temsirolismus z databáze RENIS byl 12,9 měsíců (75,6% pacientů přežilo půl roku, 51,5% přežilo 1 rok). Medián PFS byl v průměru 3,7 měsíců (34,8% pacientů přežilo 6 měsíců bez progresu, 1leté přežití bez progresu bylo zaznamenáno u 9,7% pacientů). ORR činilo 10,3% (CR 0%, PR 10,3%, SD 37,9%, PD 32,8%) (64).

4.2.5 Everolimus (Afinitor)

4.2.5.1 Charakteristika

K 7. 10. 2013 bylo v databázi 583 pacientů, kteří byli léčeni everolimem, z toho 116 se začalo léčit v roce 2013. Medián věku při zahájení cílené léčby everolimem byl 65 let. U 549 (94,2%) pacientů byl histologickým nálezem světllobuněčný typ RCC. Pouze u 2,7% (16) pacientů se při zahájení cílené léčby nevyskytovaly metastázy, u 97,3% (567) pacientů se metastázy vyskytly, nejčastěji v plicích (65,4%), lymfatických uzlinách (37,9%) a kostech (25,7%). Nefrektomii podstoupilo 88,5% pacientů, pouze u 48 (8,2%) pacientů nebyl proveden žádný chirurgický výkon. Pouze 3 (0,5%) pacienti

nemají záznam o předcházející cílené léčbě, everolimus byl podáván v 55,6% po sunitinibu, v 14,6% po sorafenibu, cytokiny byly podány přibližně u 42,8% pacientů.

4.2.5.2 Výsledky z databáze

Medián OS u pacientů užívajících everolimus z databáze RENIS byl v průměru 17,2 měsíců (80,5% pacientů přežilo půl roku, 60,8% přežilo 1 rok). Medián PFS byl v průměru 6,1 měsíců (50,5% pacientů přežilo 6 měsíců bez progresu, 1leté přežití bez progresu bylo zaznamenáno u 24,1% pacientů). Odpověď na léčbu byla zaznamenána u 44,7% pacientů (CR 0,4%, PR 6,5%, SD 37,7%, PD 41,9%) (65).

4.2.6 Bevacizumab (Avastin)

4.2.6.1 Charakteristika

K 7. 10. 2013 bylo v databázi 66 pacientů, kteří byli léčeni bevacizumavem, z toho 7 se začalo léčit v roce 2013. Medián věku při zahájení cílené léčby byl 60 let. U všech pacientů byl histologickým nálezem světlobuněčný typ RCC. V čase zahájení cílené léčby byly u 63 (95,7%) pacientů přítomny metastázy, nejčastěji v plicích (62,1%), kostech (28,8%), lymfatických uzlinách (28,8%), pouze u 3 pacientů nebyly při zahájení léčby přítomny metastázy. Nefrektomii podstoupilo 92% pacientů, pouze u 4,5% pacientů nebyl proveden žádný chirurgický výkon před léčbou bevacizumabem. 93,9% (67) pacientů byla bez předchozí cílené léčby a začínala terapii bevacizumabem, jinou cílenou léčbu před zahájením léčby bevacizumabem dostalo jen 6,1% (4) pacientů, 3% (2) dostávalo sunitinib, cytokiny byly podány přibližně u 9,1% pacientů.

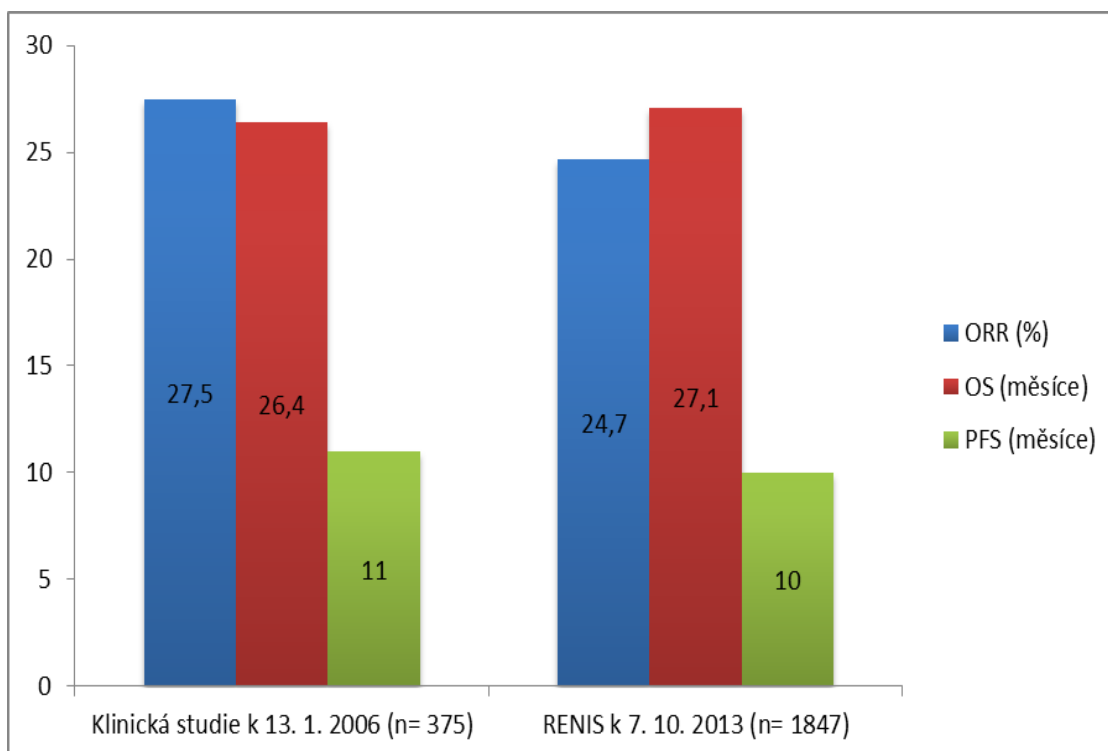
4.2.6.2 Výsledky z databáze

Medián OS u pacientů užívajících bevacizumab z databáze RENIS je prozatím 36,1 měsíců (93,7% přežilo půl roku, 83% přežilo rok). Úmrtí nastalo u 1/4 pacientů, u žijících pacientů nelze spočítat OS, proto mohou být výsledky nadhodnoceny. Medián PFS byl v průměru 10,2 měsíců (67,4% pacientů přežilo 6 měsíců bez progresu, 1leté přežití bez progresu bylo zaznamenáno u 42,5% pacientů). Odpověď na léčbu byla zaznamenána u 59,3% pacientů (CR 3,7%, PR 20,4%, SD 35,2%, PD 31,5%) (66).

4.3 Srovnání parametrů klinických registračních studií (z let 2006-2009) a databáze RENIS (z roku 2013) u jednotlivých preparátů

4.3.1 Sunitinib

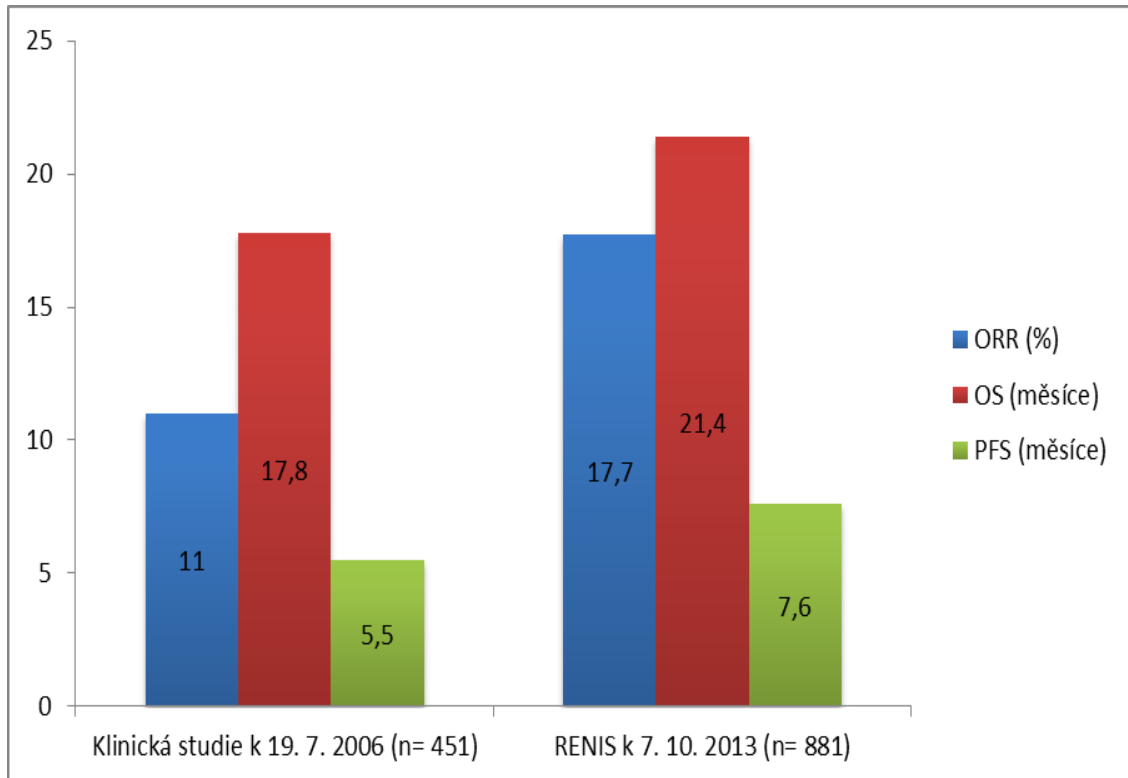
Graf č. 1: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného sunitinibem



n = počet pacientů, ORR = celková léčebná odpověď, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresu onemocnění

4.3.2 Sorafenib

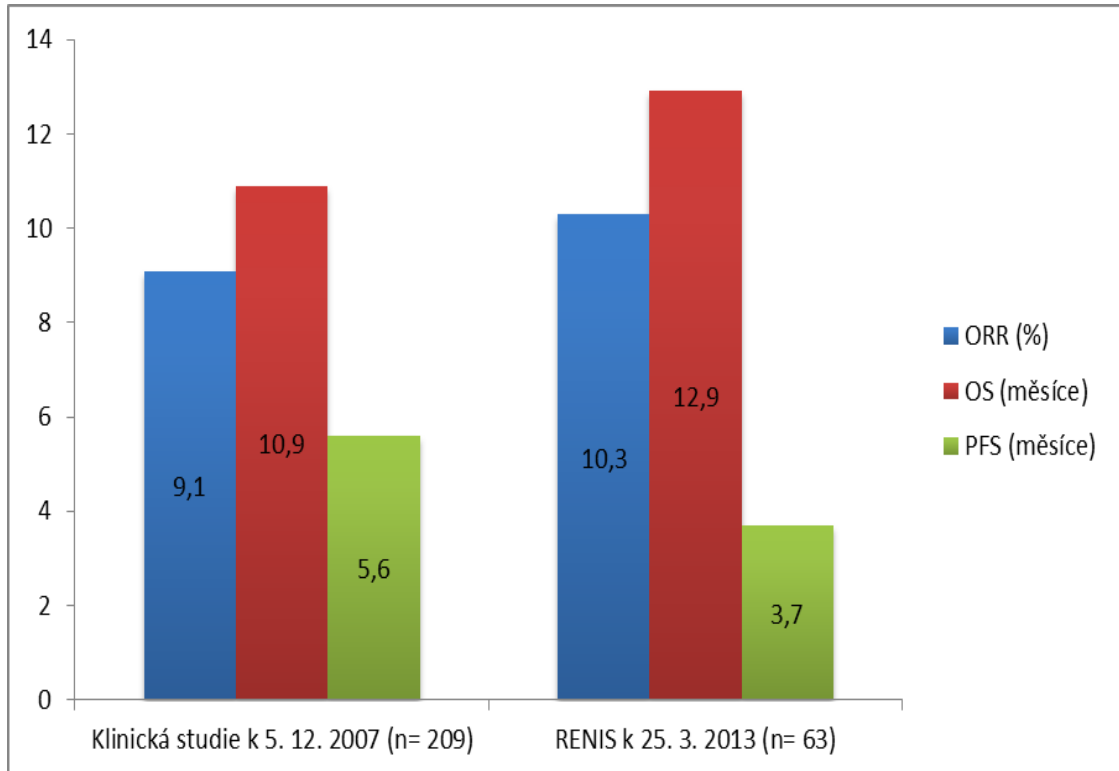
Graf č. 2: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného sorafenibem



n = počet pacientů, ORR = celková léčebná odpověď, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresu onemocnění

4.3.3 Temsirolimus

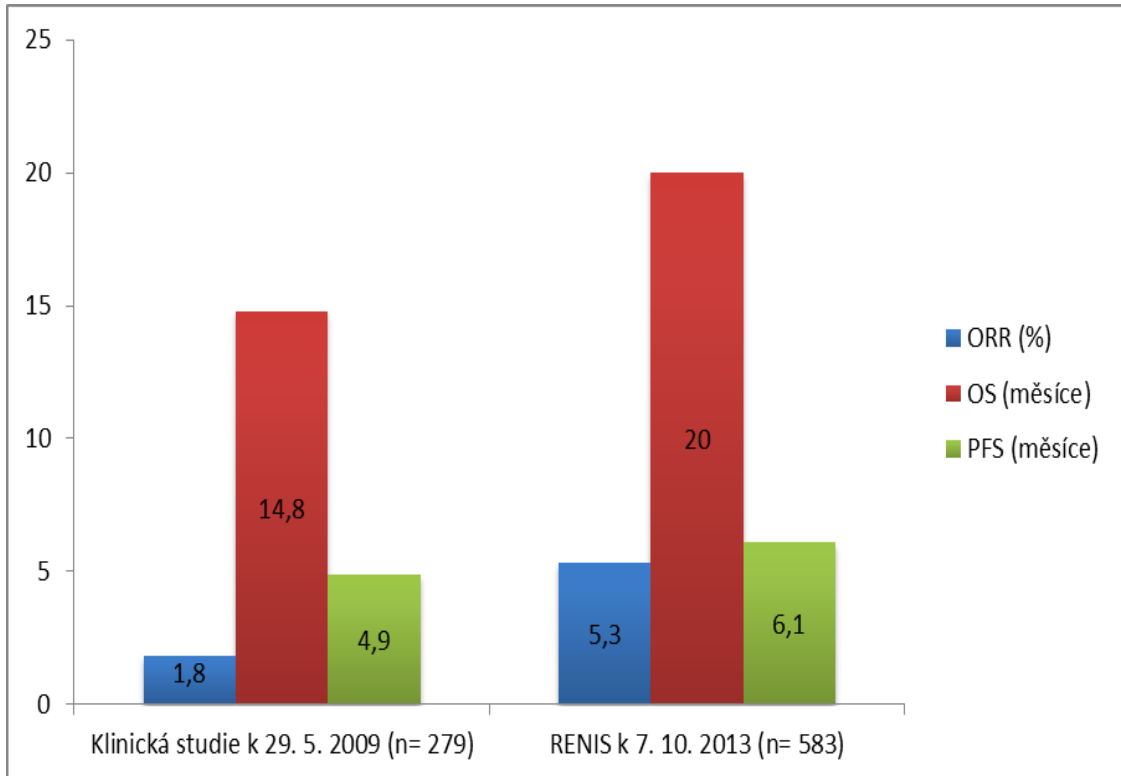
Graf č. 3: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresie a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného temsirolimem



n = počet pacientů, ORR = celková léčebná odpověď, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresie onemocnění

4.3.4 Everolimus

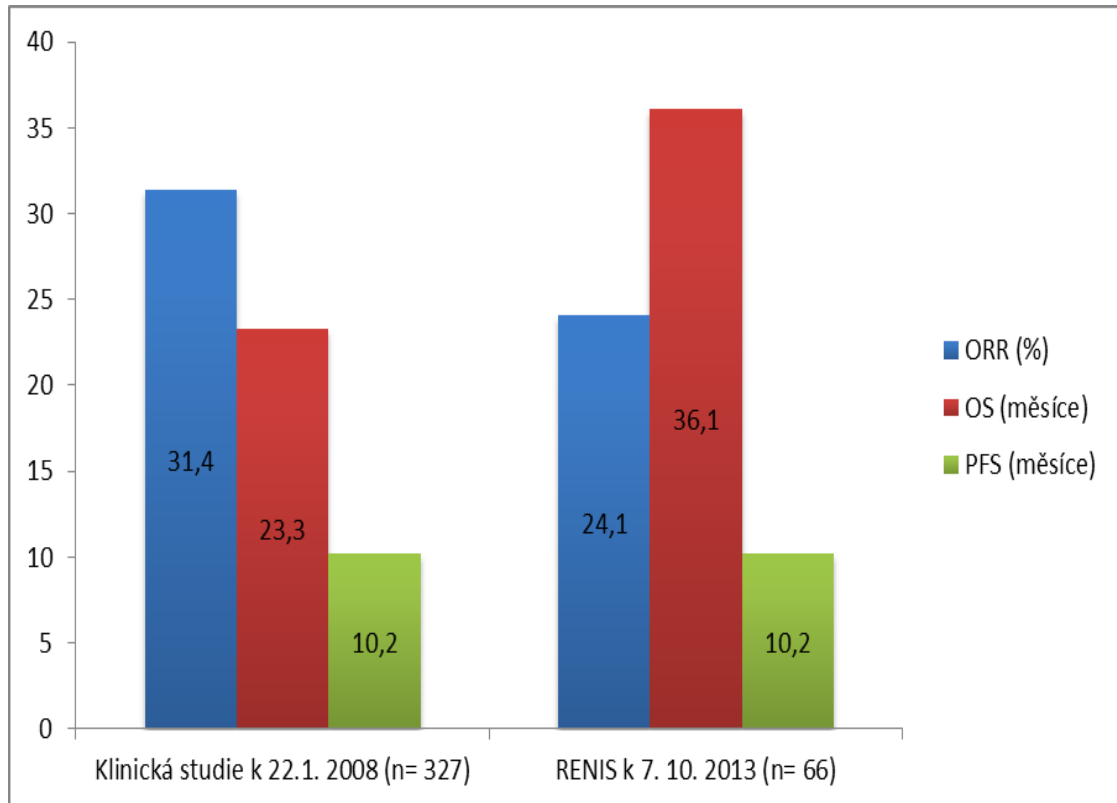
Graf č. 4: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného everolimem



n = počet pacientů, ORR = celková léčebná odpověď, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresu onemocnění

4.3.5 Bevacizumab

Graf č. 5: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresy a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného bevacizumabem



n = počet pacientů, ORR = celková léčebná odpověď, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresy onemocnění

4.4 Vzájemné srovnání všech přípravků

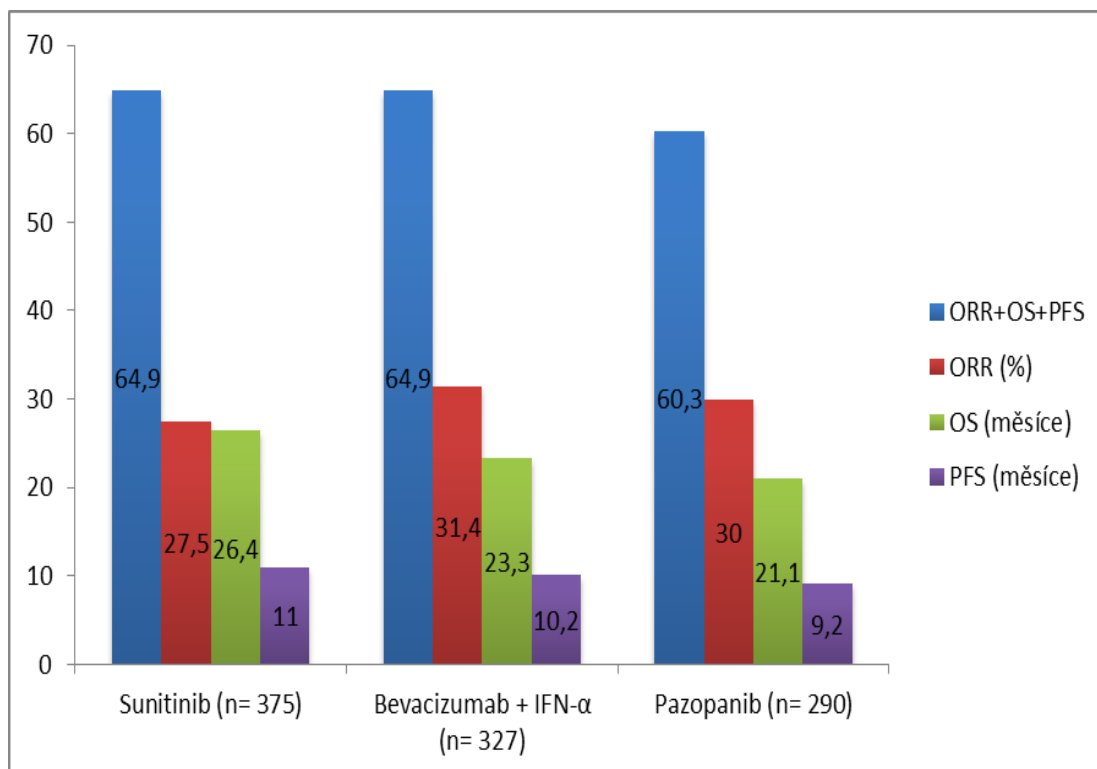
4.4.1 Výsledky z registračních studií

Tabulka č. 4: Výsledky studií: Srovnání parametrů jednotlivých preparátů

	<i>Indikace (linie RCC)</i>	<i>OS (měsíce)</i>	<i>PFS (měsíce)</i>	<i>ORR (%)</i>
Sunitinib	1. linie při dobré a střední prognóze	26,4	11,0	27,5
Sorafenib	2. linie po cytokinech	17,8	5,5	11,0
Axitinib	2. linie po cytokinech a sunitinibu	20,1	6,7	19,4
Pazopanib	1. linie + 2. linie po cytokinech	21,1	9,2	30,0
Everolimus	2. linie po cílené léčbě	14,8	4,9	1,8
Temsirolimus	1. linie při špatné prognóze	10,9	5,6	9,1
Bevacizumab + IFN-α	1. linie při dobré a střední prognóze	23,3	10,2	31,4

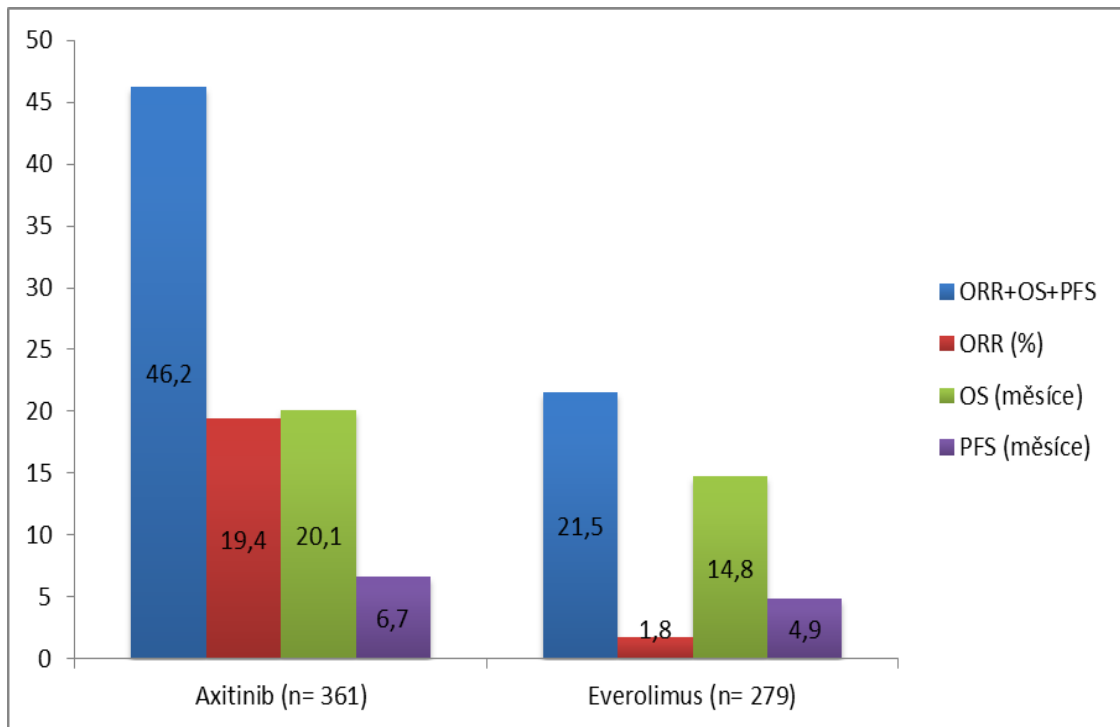
IFN-α = interferon α, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresse, ORR = míra objektivní odpovědi

Graf č. 6: Srovnání parametrů (celkové přežití, přežití bez progresse, míra objektivní odpovědi a součet těchto parametrů) získaných z klinických studií: sunitinib vs bevacizumab s IFN-α vs pazopanib v 1. linii léčby



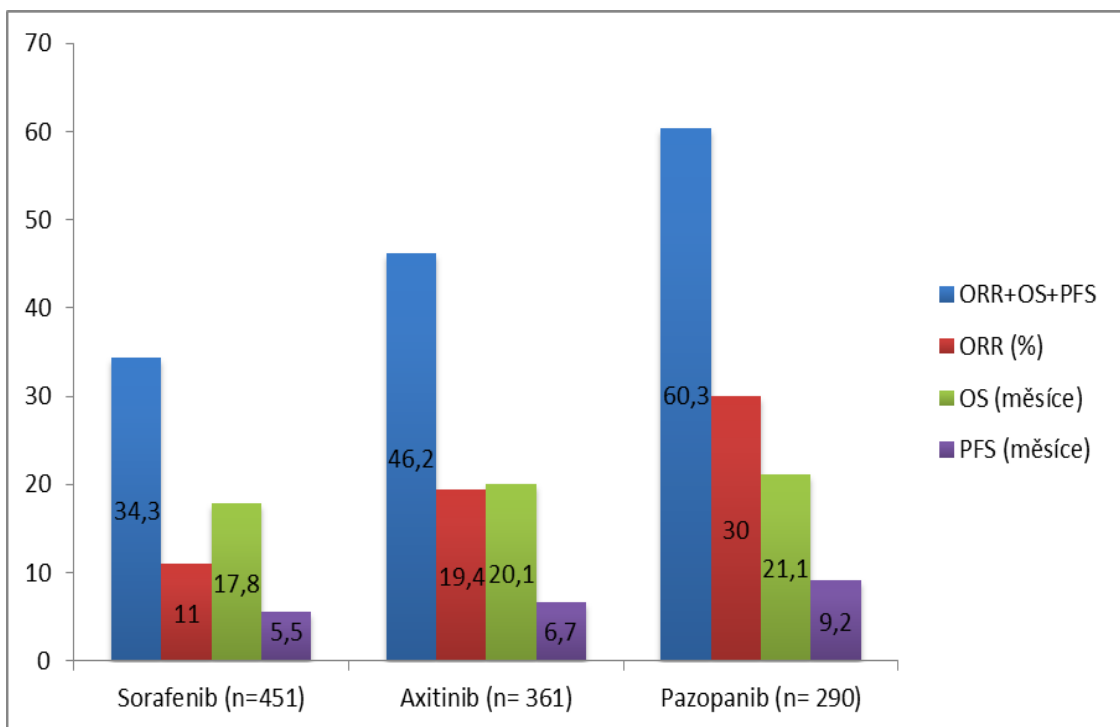
n = počet pacientů, ORR = míra objektivní odpovědi, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresse, INF-α = interferon alfa

Graf č. 7: Srovnání parametrů (celkové přežití, přežití bez progresce, míra objektivní odpovědi a součet těchto parametrů) získaných z klinických studií: axitinib vs everolimus ve 2. linii léčby po sunitinibu



n = počet pacientů, ORR = míra objektivní odpovědi, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresce

Graf č. 8: Srovnání parametrů (celkové přežití, přežití bez progresce, míra objektivní odpovědi a součet těchto parametrů) získaných z klinických studií: sorafenib vs axitinib vs pazopanib ve 2. linii léčby po cytokinech



n = počet pacientů, ORR = míra objektivní odpovědi, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresce

4.4.2 Výsledky z registru RENIS

Tabulka č. 5: Výsledky z databáze RENIS: Srovnání jednotlivých preparátů

Přípravky	Indikace (linie RCC)	OS (měsíce)	PFS (měsíce)	ORR (%)
Sunitinib (Sutent)	1. linie léčby při dobré či střední prognóze	27,5	10,0	24,7
Sorafenib (Nexavar)	2. linie léčby po selhání cytokinů 3. linie léčby po selhání inhibitoru VEGF a inhibitoru mTOR	21,4	7,6	17,7
Axitinib (Inlyta)	2. linie léčby po selhání cytokinů nebo VEGF inhibitorů (TKI či bevacizumab)	NA	NA	NA
Pazopanib (Votrient)	1. linie léčby při dobré či střední prognóze 2. linie po selhání cytokinů	NR	NR	NR
Everolimus (Afinitor)	2. linie léčby po selhání VEGFR inhibitorů (TKI nebo bevacizumab) 3. linie léčby po selhání cytokinové léčby a inhibitoru VEGF nebo se předchozí léčbě dvěma inhibitory VEGF	20,0	6,1	5,3
Temsirolimus (Torisel)	1. linie léčby při nepříznivé prognóze	12,9	3,7	10,3
Bevacizumab + IFN- α (Avastin)	1. linie léčby při dobré či střední prognóze	36,1	10,2	24,1

IFN- α = interferon α , NA = data nejsou k dispozici, NR = zatím nedosažen medián, OS = celkové přežití, PFS = přežití bez progresu, ORR = míra objektivní odpovědi

5. Diskuse

Incidence renálního karcinomu stále stoupá, jde zhruba o 25-30 případů na 100 tisíc obyvatel ročně, v roce 2012 bylo celkově diagnostikováno 3304 nových pacientů (z toho 2114 mužů). Mortalita je v posledních letech stabilní, ročně zemře přibližně 1150 pacientů. Otázkou a velkou záhadou zůstává, proč právě u nás je jeho četnost tak vysoká (67)?

Nabízí se porovnání příčin vzniku renálního karcinomu s kolorektálním karcinomem, tedy rakovinou tlustého střeva a konečníku, který je nejčastějším nádorem trávicí soustavy ve vyspělých zemích a jehož incidence stále narůstá. Česká republika patřila donedávna v celosvětovém žebříčku na první místo, v posledních letech ale jeho prvenství ustoupilo a nyní se řadí na páté místo. V ČR je kolorektální karcinom druhým nejčastějším nádorovým onemocněním. Tlusté střevo, stejně jako ledviny, je jedním z orgánů lidského těla sloužící k odstraňování odpadních látek, látek tělu vlastních v nadbytku, metabolitů léčiv, toxických látek, atd.. Je tedy orgánem velice zatíženým těmito látkami, byť je svou funkcí k exkreci přizpůsoben. Stejně jako u renálního karcinomu, je u většiny nemocných přesná příčina vzniku kolorektálního karcinomu neznámá. Existují ale rizikové faktory, které možnost vzniku onemocnění zvyšují. Patří mezi ně věk, dědičné vlivy (např. familiární adenomatózní polypóza), chronická zánětlivá onemocnění střeva (ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc). Mezi velmi důležité rizikové faktory, vedoucí ke vzniku obezity, která je také jednou z příčin vzniku kolorektálního karcinomu, patří nedostatek pohybu a složení potravy, kdy jednoznačně negativní vliv má nadměrný příjem živočišných tuků, červeného masa a uzenin (jejich úprava smažením, pečením, grilováním, uzením ještě riziko zvyšuje), nízký příjem vlákniny v zelenině, ovoci, celozrnném pečivu a luštěninách (68).

Otázkou je: vyvarujeme se tedy renálnímu a kolorektálnímu karcinomu (a mnoha dalším onemocněním) přestaneme-li se přejídat červeným masem, tučnými jídly, začneme-li pravidelně cvičit, čímž snížíme váhu a tím se vyhneme obezitě, přestaneme-li kouřit a nadměrně pít alkohol?

Přestože renální karcinom tvoří pouze 2–3 % všech maligních onemocnění, představuje závažný medicínský problém. Je to z toho důvodu, že u 30% nemocných se

již v době diagnózy vyskytují metastatická ložiska a u dalších 30% se navzdory tomu, že již absolvovali léčbu tohoto karcinomu, metastázy objeví v průběhu jejich života. Více než 50% pacientů s časnou fází renálního karcinomu lze vyléčit. Bohužel rakovina je život ohrožující nemoc, protože je schopna se rychle šířit. U 1/3 nemocných se diagnostikuje až v pokročilé fázi, kdy naděje na uzdravení klesá.

Po dlouhou dobu byla jedinou účinnou terapií pokročilého renálního karcinomu cytokinová léčba, medián přežití této léčby dosahoval 11–13 měsíců, medián přežití bez progresu dosahoval 4,7 měsíců. I když preparáty cílené léčby dokázaly prodloužit celkové přežití zhruba na dvojnásobek, cytokinová terapie má v léčbě metastatického renálního karcinomu stále své místo. Léčba metastatického karcinomu prodělala během krátké doby velký pokrok, když se do klinické praxe začlenily cílené preparáty, které jsou v dnešní době, pro jejich prokazatelnou prospěšnost, považovány za léčebný standart. Bohužel se ale stále jedná o onemocnění nevyléčitelné, protože časem nevyhnutelně dochází ke vzniku rezistence na léčbu nebo k progresi onemocnění (1).

Je tedy nutno říci, že léčba metastazujícího renálního karcinomu je problematická, a pokud je to možné, měla by být založena na schválených a kontrolovaných klinických studiích. Z výše uvedených výsledků (graf 1-5) můžeme říci, že dosavadní výsledky z klinické praxe jsou srovnatelné s výsledky registračních, klinických studií. V některých případech jsou výsledky dokonce lepší. Můžeme vidět, že biologická léčba v klinické praxi dosahuje vysokého procenta objektivních odpovědí, zvyšuje kvalitu života nemocných, prodlužuje dobu přežití do progresu onemocnění, prodlužuje celkové přežití nemocných díky tomu, že je schopná zpomalit růst nádorových buněk o měsíce až roky. Z agresivního onkologického onemocnění se stává onemocnění chronické, se kterým se dá dlouhodobě žít.

I přesto si je třeba uvědomit, že v porovnání s jinými nádory je stále k dispozici relativně omezený počet léků a proto je třeba maximálně využít jejich potenciál. Vzhledem ke stále novým výzkumům se doporučené léčebné postupy každoročně upravují a rozšiřují. Budoucí léčebné strategie pro metastatický renální karcinom budou pravděpodobně založeny na vzájemném postavení jednotlivých přípravků cílené léčby, nalezení optimální sekvence dostupných léků, jejich vzájemných kombinací a kombinací s cytoredukční nefrektomií s minimem nežádoucích účinků za přijatelné

kvality života, což by měly zhodnotit a podložit další klinické studie i vlastní klinická praxe (69).

6. Závěr

Cílem této práce bylo přiblížit problematiku renálního karcinomu, možnosti jeho léčby a hlavně zaměřením se na cílenou biologickou léčbu a její konkrétní přípravky. Porovnávali jsme výsledky registračních studií s databází RENIS a vyhodnocovali jsme, který přípravek je v klinické praxi nejperspektivnější.

Česká republika je v incidenci i úmrtnosti renálního karcinomu v celosvětovém žebříčku stále na prvním místě, ale díky cílené biologické terapii, která zaujala v léčbě metastatického renálního karcinomu první místo, se z agresivního onkologického onemocnění stává onemocnění chronické, se kterým se dá dlouhodobě žít.

Dosavadní výsledky z klinické praxe jsou srovnatelné s výsledky klinických studií. Například u bevacizumabu, u kterého byl v klinické praxi dosažen medián přežití bez progresu 10,2 měsíce, je naprosto srovnatelný s 10,2 měsíci, o kterých pacienti přežívali bez progresu v klinické studii. V některých případech jsou výsledky dokonce lepší. Například u sorafenibu se medián celkového přežití u pacientů z databáze RENIS prodloužil o 3,5 měsíce a přežití bez progresu o téměř 2 měsíce oproti klinické studii. U temsirolimu se medián celkového přežití prodloužil o 3 měsíce, ale medián přežití bez progresu se snížil o 2 měsíce oproti klinickým studiím. Také u everolimu byl zaznamenán pozitivní nárůst ve prospěch klinické praxe, z 14,8 měsíců na 20 měsíců celkového přežití a z 4,9 měsíců na 6,1 měsíců přežití bez progresu.

Z dosud poskytnutých dat lze vyhodnotit jako nejperspektivnějším přípravkem 1. linie při dobré a střední prognóze sunitinib, těsně za ním je bevacuzimab s INF- α a pazopanib. Temsirolimus je prozatím první volbou v 1. linii léčby při špatné prognóze. Přípravky používané ve 2. linii léčby můžeme zatím vyhodnotit z dat klinických studií, kdy nejperspektivnějším po selhání sunitinibu je axitinib, po selhání cytokinů pazopanib. Ve 3. linii léčby je v současnosti nejpoužívanějším přípravkem everolimus.

7. Použité zkratky

ACEI	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
AIM	akutní infarkt myokardu
AMK	aminokyseliny
ATP	adenosintrifosfát
BCRP	breast cancer resistance protein
CMP	cévní mozková příhoda
CR	kompletní odpověď (complete response)
CYP3A4	aktivní isoforma cytochromu P450
DR	doba trvání odpovědi (duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	epidermální růstový faktor (epidermal grown factor)
EMA	European Medicines Agency
ERK	extracelular signal-related kinase
FDA	úřad pro kontrolu potravin a léčiv (food and drug administration)
FGF2/bFGF	bazický růstový faktor pro fibroblasty (fibroblast growth factor)
FLT3	receptorová tyrosinkináza, (FMS-like tyrosine kinase)
GIT	gastrointestinální trakt
GIST	gastrointestinální stromální tumory
HGF	růstový faktor hepatocytů (hepatocyte growth factor)
HIF1	faktor indukující hypoxii (hypoxia inducible factor)
IL-1, IL-2	interleukin 1, 2
INF- α	interferon α
INR	international normalization ratio

KIT	růstový faktor kmenových buněk
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LK	levá komora
MEK	mitogen-activated protein kinase
MMP	matrixová metaloproteináza
mRCC	metastatický renální karcinom (metastatic renal cell carcinoma)
mRNA	mediátorová RNA
MSKCC	Memorial sloan kettering cancer center
mTOR	savčí rapamycinový cílový receptor (mammalian target of rapamycine)
ORR	míra objektivní odpovědi (objective response rate)
OS	celkové přežití (overall survival)
PAI	inhibitor aktivátoru plasminogenu (plasminogen aktivátor inhibitor)
PD	progrese onemocnění (progressive disease)
PDGF	růstový faktor krevních destiček (platelet derived growth factor)
PDGFR	receptor pro růstový faktor krevních destiček
PET	pozitronová emisní tomografie
PFS	doba přežití bez progrese (progression-free survival)
PgP	P-glykoprotein
PIGF	placentární růstový faktor (placenta induced growth factor)
PPI	inhibitory protonové pumpy
PR	částečná odpověď (partial response)
PS	performance status, zhodnocení celkové fyzické aktivity nemocného
RAF	RAS-associated factor
RAS	protein účastnící se přenosu mitogenního signálu (Rous adenocarcinoma)
RCC	renální karcinom (renal cell carcinoma)

RDT	randomized discontinuation trial
RENIS	renal carcinoma information system
RTK	tyrozinkinázový receptor
SD	neprogredující onemocnění (stable disease)
TGF $-\alpha, \beta$	transformující růstový faktor alfa, beta (transforming growth factor)
TK	tlak krve
TKI	tyrozinkinázový inhibitor
TNF α , TNF β	tumor nekrotický faktor α, β
TTP	doba do progese (time to progression)
VEGF	vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelium growth factor)
VEGFR	tyrozinkinázový receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor
VHL	tumor supresorový protein (Von Hippel-Lindau protein)
5-FU	5-fluorouracil

8. Seznam obrázků

Obrázek č. 1: Anatomie ledviny	13
Obrázek č. 2: Vznik kmenových a nádorových buněk.....	15
Obrázek č. 3: Přehled léčebných metod v onkologii.....	19
Obrázek č. 4: Zjednodušené schéma mechanismů protinádorového účinku a vzájemných vztahů chemoterapie, imunoterapie a cílené léčby	23
Obrázek č. 5: Mechanismus inhibice signální trasy VHL/HIF	24
Obrázek č. 6: Schéma mechanismu účinku cílených léků používaných k terapii metastatického renálního karcinomu	26
Obrázek č. 7: Růst tumoru a indukce angiogeneze.....	29
Obrázek č. 8: Faktory ovlivňující výdej angiogenních půsovců MMP a VEGF z nádorových buněk	30
Obrázek č. 9: Léčebný algoritmus u pokročilého anebo metastatického RCC.....	31

9. Seznam tabulek

Tabulka č. 1: Kritéria dle MSKCC pro metastatický renální karcinom.....	22
Tabulka č. 2: Faktory angiogeneze	29
Tabulka č. 3: Přehled klinických, registračních studií: výsledky celkového přežití a přežití bez progresu u pacientů s pokročilým nebo mRCC	43
Tabulka č. 4: Výsledky studií: Srovnání parametrů jednotlivých preparátů	61
Tabulka č. 5: Výsledky z databáze RENIS: Srovnání jednotlivých preparátů.....	63
Tabulka č. 6: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného sunitinibem	72
Tabulka č. 7: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného sorafenibem	72
Tabulka č. 8: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného temsirolimem	73
Tabulka č. 9: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného everolimem	73
Tabulka č. 10: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného bevacizumabem	74

10. Seznam grafů

Graf č. 1: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného sunitinibem	56
Graf č. 2: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného sorafenibem	57
Graf č. 3: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného temsirolimem	58
Graf č. 4: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného everolimem	59
Graf č. 5: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného bevacizumabem	60
Graf č. 6: Srovnání parametrů (celkové přežití, přežití bez progresu, míra objektivní odpovědi a součet těchto parametrů) získaných z klinických studií: sunitinib vs bevacizumab s IFN- α vs pazopanib v 1. linii léčby	61
Graf č. 7: Srovnání parametrů (celkové přežití, přežití bez progresu, míra objektivní odpovědi a součet těchto parametrů) získaných z klinických studií: axitinib vs everolimus ve 2. linii léčby po sunitinibu	62
Graf č. 8: Srovnání parametrů (celkové přežití, přežití bez progresu, míra objektivní odpovědi a součet těchto parametrů) získaných z klinických studií: sorafenib vs axitinib vs pazopanib ve 2. linii léčby po cytokinech	62

11. Příloha

Tabulka č. 6: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného sunitinibem

Parametry	Klinická studie k 13. 1. 2006 (n= 375)	RENIS k 7. 10. 2013 (n= 1847)
Medián OS (měsíce)	26,4	27,1
PFS (měsíce)	11	10
ORR (%)	27,5	24,7
CR	0	4,6
PR	27,5	20,1
SD	42,9	31,6
PD	13,9	29,3

CR = kompletní odpověď, n = počet pacientů, ORR (CR+PR)= celková léčebná odpověď, OS = celkové přežití, PD = progresse onemocnění, PFS = přežití bez progresu onemocnění, PR = částečná odpověď, SD = bezprogresivní stav

Tabulka č. 7: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného sorafenibem

Parametry	Klinická studie k 19. 7. 2006 (n = 451)	RENIS k 7. 10. 2013 (n = 881)
Medián OS (měsíce)	17,8	21,4
PFS (měsíce)	5,5	7,6
ORR (%)	11	17,7
CR	0	1,8
PR	11	15,9
SD	77,9	32,9
PD	8,7	32,3

CR = kompletní odpověď, n = počet pacientů, ORR (CR+PR)= celková léčebná odpověď, OS = celkové přežití, PD = progresse onemocnění, PFS = přežití bez progresu onemocnění, PR = částečná odpověď, SD = bezprogresivní stav

Tabulka č. 8: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného temsirolimem

Parametry	Klinická studie k 5. 12. 2007 (n = 209)	RENIS k 25. 3. 2013 (n = 63)
Medián OS (měsíce)	10,9	12,9
PFS (měsíce)	5,6	3,7
ORR (%)	9,1	10,3
CR	0	0
PR	9,1	10,3
SD	63,6	37,9
PD	19,6	32,8

CR = kompletní odpověď, n = počet pacientů, ORR (CR+PR)= celková léčebná odpověď, OS = celkové přežití, PD = progresse onemocnění, PFS = přežití bez progresu onemocnění, PR = částečná odpověď, SD = bezprogresivní stav

Tabulka č. 9: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného everolimem

Parametry	Klinická studie k 29. 5. 2009 (n= 279)	RENIS k 7. 10. 2013 (n= 583)
Medián OS (měsíce)	14,8	20,0
PFS (měsíce)	4,9	6,1
ORR (%)	1,8	5,3
CR	0	0
PR	1,8	5,3
SD	66,8	35,8
PD	20,6	43,6

CR = kompletní odpověď, n = počet pacientů, ORR (CR+PR)= celková léčebná odpověď, OS = celkové přežití, PD = progresse onemocnění, PFS = přežití bez progresu onemocnění, PR = částečná odpověď, SD = bezprogresivní stav

Tabulka č. 10: Studie versus registr RENIS: porovnání parametrů celkového přežití, přežití bez progresu a celkové léčebné odpovědi získaných po terapii pokročilého nebo metastatického renálního karcinomu léčeného bevacizumabem

Parametry	Klinická studie k 22. 1. 2008 (n= 327)	RENIS k 7. 10. 2013 (n= 66)
Medián OS (měsíce)	23,3	36,1
PFS (měsíce)	10,2	10,2
ORR (%)	31,4	24,1
CR	1,3	3,7
PR	30,1	20,4
SD	46,1	35,2
PD	19,9	31,5

CR = kompletní odpověď, n = počet pacientů, ORR (CR+PR)= celková léčebná odpověď, OS = celkové přežití, PD = progresu onemocnění, PFS = přežití bez progresu onemocnění, PR = částečná odpověď, SD = bezprogresivní stav

12. Použitá literatura

1. ZEMANOVÁ, M. Biologická léčba karcinomu ledviny. *Urologie pro praxi* [online]. 2012, roč. 13, č. 3, s. 111-116 [cit. 2014-03-02]. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2012/03/03.pdf>
2. AZEEM, K., KOLLÁROVÁ H., REIF, R., TOMÁŠKOVÁ, H., HORÁKOVÁ, D., JANOUT, V. Ionizující záření a karcinom ledviny. *Urologie pro praxi* [online]. 2012, roč. 13, č. 1, s. 34-38 [cit. 2014-03-02]. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2012/01/07.pdf>
3. TUČEK, Š., TOMÁŠEK, J. Koincidence karcinomu ledviny a Gaucherovy choroby. *Urologie pro praxi* [online]. 2013, roč. 14, č. 3, s. 129-130 [cit. 2014-03-02]. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2013/03/09.pdf>
4. ZEMANOVÁ, M. Nechirurgická léčba metastazujícího karcinomu ledviny. *Urologie pro praxi* [online]. 2013, roč. 14, č. 2, s. 63-67 [cit. 2014-03-02]. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2013/02/05.pdf>
5. SMITH, T. *Lidské tělo: ilustrovaný průvodce jeho stavbou, funkcí a některými poruchami*. 1. vyd. Praha: Fortuna Print, 1996, s. 178-181. Encyklopedie. ISBN 8085873559.
6. <http://www.kulicka.com/images/stranky/original/31.jpg>
7. DESPOPOULOS, A., SILBERNAGL, S. *Color atlas of physiology*. 5th ed. Stuttgart: Thieme, 2003, s. 148-149. ISBN 3135450058.
8. Rakovina ledvin. *Náš člověk* [online]. YOKOSOFT, 2008 - 2014 [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: <http://rakovina-nador-ledvin.nasclovek.cz/>
9. SILGERNAGL, S., LANG, F. *Atlas patofyziologie člověka: Ledviny, hospodaření solemi a vodou*. Praha: Grada, 2001, s. 92-132. ISBN 8071699683.
10. KLENER, P., KLENER P. jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii: Konvenční protinádorová terapie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, s. 15. ISBN 9788024728087.

11. O nádorech ledvin. *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. ČOS ČLS JEP, 2014 [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/nadory-ledviny-a-mocoveho-mechyre-c64-c67/o-nadorech-ledvin/>
12. Nádory ledviny a močového měchýře. *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. ČOS ČLS JEP, 2014 [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/diagnozy/nadory-ledviny-a-mocoveho-mechyre-c64-c67/>
13. MICHAL, M., HES, O., MUKENŠNABL, P. Nádory ledvin dospělého věku. *MEDIMA.cz* [online]. Biotická laboratoř, 2011, s. 22-25 [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: <http://www.medima.cz/nadoryledvin/>
14. Paliativní medicína. *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. ČOS ČLS JEP, 2014 [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/paliativni-lecba/paliativni-medicina/>
15. Léčba. *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. ČOS ČLS JEP, 2014 [cit. 2014-03-04]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/pro-pacienty/lecba-17/>
16. KLENER, P., KLENER P. jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, s. 4. ISBN 9788024728087.
17. KOLOMBO, I. Karcinom ledviny - současná situace a integrace miniinvazivních technik (vertebroplastiky, cementoplastiky, selektiví embolizace a radiofrekvenční ablace), biologické a konvenční chirurgické léčby. *Urologie pro praxi*. 2011, roč. 12, č. 2, s. 80-90 [cit. 2014-03-04]. ISSN 12131768.
18. HOLEČKOVÁ, P. Souhrn novinek cílené biologické léčby renálního karcinomu. *Urologie pro praxi*. 2011, roč. 12, č. 2, s. 100-104 [cit. 2014-03-04]. ISSN 12131768.
19. Modrá kniha: Zhoubný novotvar ledviny. *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. ČOS ČLS JEP, © 2014 [cit. 2014-03-04]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/16-zhoubny-novotvar-ledviny-c64/>

20. KISS, I. Současné algoritmy léčby metastatického renálního karcinomu. *Renal Cancer News*. 2012, roč. 3, č. 1, s. 4-6 [cit. 2014-03-04]. ISSN 18045871
21. BŮCHLER, T. Léčba metastatického renálního karcinomu v České republice podle databáze RENIS. *Farmakoterapie*. 2013, roč. 9, č. 2, s. 180. ISSN 1801-1209
22. Performance status: PS, ECOG PS, Karnofski, Karnofského index. *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. ČOS ČLS JEP, 2014 [cit. 2014-03-04]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/slovnicek/performance-status-ps-ecog-ps-karnofski-karnofskeho-index/>
23. Cílená biologická léčba. *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. ČOS ČLS JEP, 2014 [cit. 2014-03-04]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/databaze-onkologickych-leciv/cilena-biologicka-lecba/>
24. KLENER, P., KLENER P. jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, s. 5. ISBN 9788024728087.
25. ZEMANOVÁ, M. Biologická léčba karcinomu ledviny. *Urologie pro praxi* [online]. 2012, roč. 13, č. 3, s. 113. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2012/03/03.pdf>
26. ŠTUDENTOVÁ, H., MELICHAR, B. Axitinib. *Farmakoterapie*. 2013, roč. 9, č. 2, s. 169-173 [cit. 2014-03-06]. ISSN 18011209
27. HEJZLAROVÁ, V. Zkušenosti s léčbou sorafenibem u metastatického karcinomu ledviny. *Farmakoterapie*. 2013, roč. 9, č. 2, s. 115. ISSN 18011209
28. KLENER, P., KLENER P. jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii: Inhibice receptorových tyrozinkináz*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, c2010, s. 89-100 [cit. 2014-03-04]. ISBN 9788024728087.
29. ADAM, Z., KREJČÍ, M., VORLÍČEK, J. *Obecná onkologie: Cílená léčba v onkologii solidních nádorů*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011, s. 162-174 [cit. 2014-03-04]. ISBN 9788072627158.

30. KLENER, P., KLENER P. jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii: Cílená léčba II: terapie cílená na nádorové mikroprostředí - inhibice šíření nádoru*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2010, s. 113-123 [cit. 2014-03-04]. ISBN 9788024728087.
31. KLENER, P., KLENER P. jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii: Cílená léčba II: terapie cílená na nádorové mikroprostředí - inhibice šíření nádoru*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, s. 116. ISBN 9788024728087.
32. KLENER, P., KLENER P. jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii: Cílená léčba II: terapie cílená na nádorové mikroprostředí - inhibice šíření nádoru*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, s. 115. ISBN 9788024728087.
33. <http://www.remedia.cz/Images/Articles/Main/vtextu20060516044005.jpg>
34. Modrá kniha: Zhoubný novotvar ledviny. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně [online]. ČOS ČLS JEP, 2014 [cit. 2014-03-04]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/16-zhoubny-novotvar-ledviny-c64/>
35. KLENER, P., KLENER P. jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2010, s. 164-178 [cit. 2014-03-04]. ISBN 9788024728087.
36. Sutent: sutinib. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 1995-2014 [cit. 2014-03-05]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human_med_001069.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
37. Summary of product characteristics. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 18. 11. 2009, 22. 7. 2013 [cit. 2014-03-05]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
38. HEJZLAROVÁ, V. Zkušenosti s léčbou sorafenibem u metastatického karcinomu ledviny. *Farmakoterapie*. 2013, roč. 9, č. 2, s. 115-118 [cit. 2014-03-04]. ISSN 1801-1209

39. Nexavar: sorafenib. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 1995-2014 [cit. 2014-03-05]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
40. Summary of product characteristics. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 21. 12. 2009, 27. 2. 2014 [cit. 2014-03-05]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
41. Votrient: pazopanib. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 1995-2014 [cit. 2014-03-06]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001141/human_med_001337.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
42. Summary of product characteristics. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 08. 07. 2010, 23. 1. 2014 [cit. 2014-03-06]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf
43. Inlyta: axitinib. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 1995-2014 [cit. 2014-03-06]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002406/human_med_001573.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
44. Summary of product characteristics. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 13. 09. 2012, 17. 12. 2013 [cit. 2014-03-06]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf

45. Torisel: temsirolimus. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 1995-2014 [cit. 2014-03-06]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000799/human_med_001098.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
46. Summary of product characteristics. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 22. 09. 2009, 17. 2. 2013 [cit. 2014-03-06]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf
47. Summary of product characteristics. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 2. 9. 2009, 3. 1. 2014 [cit. 2014-03-06]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf
48. Afinitor: everolimus. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 1995-2014 [cit. 2014-03-06]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
49. Avastin: bevacizumab. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 1995-2014 [cit. 2014-03-06]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
50. Summary of product characteristics. *European Medicines Agency: Science medicine health* [online]. London, 17. 9. 2009, 8. 11. 2013 [cit. 2014-03-06]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf

51. Scientific discussion. *European Medicines Agency* [online]. London, 13. 1. 2006 [cit. 2014-03-17]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000687/WC500089487.pdf
52. Nexavar: A Multikinase Inhibitor Approved for the Treatment of Patients With Advanced RCC*. *Nexavar: (sorafenib) tablets* [online]. 1. 7. 2011 [cit. 2014-03-19]. Dostupné z: http://www.nexavar-international.com/home/nexavar_for_advanced_rcc/index.php
53. Study of BAY43-9006 in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Cancer. *ClinicalTrials.gov: A service of the U. S. National Institutes of Health* [online]. 19 november 2010, January 2014 [cit. 2014-03-19]. Dostupné z: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00073307?term=nexavar&rank=358§=X7986015>
54. Scientific discussion. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. 2006 [cit. 2014-03-19]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000690/WC500027707.pdf
55. CHMP assessment report. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. 10. června 2010 [cit. 2014-03-17]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001141/WC500094275.pdf
56. CHMP assessment report. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. 24. května 2012 [cit. 2014-03-17]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002406/WC500132190.pdf
57. Scientific discussion. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. 5. 12. 2007 [cit. 2014-03-17]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000799/WC500039915.pdf

58. CHMP assessment report for afinitor. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. London, 29. května 2009 [cit. 2014-03-17]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001038/WC500022817.pdf
59. Avastin: Assessment Report Variation. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. 22. 01. 2008 [cit. 2014-03-17]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500029268.pdf
60. *RENIS: registr pacientů s karcinomem ledvin léčených cílenou terapií pod záštitou ČOS ČLS JEP* [online]. 2014 [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://renis.registry.cz/>
61. Sutent: 7. 10. 2013. *RENIS: registr pacientů s karcinomem ledvin léčených cílenou terapií pod záštitou ČOS ČLS JEP* [online]. 2013, 2014 [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://renis.registry.cz/index.php?pg=vysledky--renis-sutent-7-10-2013>
62. Nexavar: 7. 10. 2013. *RENIS: registr pacientů s karcinomem ledvin léčených cílenou terapií pod záštitou ČOS ČLS JEP* [online]. 2013, 2014 [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://renis.registry.cz/index.php?pg=vysledky--renis-nexavar-7-10-2013>
63. Votrient: 7. 10. 2013. *RENIS: registr pacientů s karcinomem ledvin léčených cílenou terapií pod záštitou ČOS ČLS JEP* [online]. 2013, 2014 [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://renis.registry.cz/index.php?pg=vysledky--renis-votrient-7-10-2013>
64. Torisel: 25. 3. 2013. *RENIS: registr pacientů s karcinomem ledvin léčených cílenou terapií pod záštitou ČOS ČLS JEP* [online]. 2013, 2014 [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://renis.registry.cz/index.php?pg=vysledky--renis-torisel-25-3-2013>

65. Afinitor: 7. 10. 2013. *RENIS: registr pacientů s karcinomem ledvin léčených cílenou terapií pod záštitou ČOS ČLS JEP* [online]. 2013, 2014 [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://renis.registry.cz/index.php?pg=vysledky--renis-afinitor-7-10-2013>
66. Avastin: 7. 10. 2013. *RENIS: registr pacientů s karcinomem ledvin léčených cílenou terapií pod záštitou ČOS ČLS JEP* [online]. 2013, 2014 [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://renis.registry.cz/index.php?pg=vysledky--renis-avastin-7-10-2013>
67. Analýza účinnosti a bezpečnosti přípravku Afinitor v léčbě pacientů s mRCC k 29. 1. 2013: účinnost a bezpečnost přípravku Afinitor (everolimus) v léčbě pacientů s pokročilým karcinomem ledviny v podmínkách reálné klinické praxe v České republice – shrnutí výsledků. *RENIS: registr pacientů s karcinomem ledvin léčených cílenou terapií pod záštitou ČOS ČLS JEP* [online]. 2013, 2014 [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://renis.registry.cz/res/file/renis/analyzy/renis-afinitor-20130129-report.pdf>
68. O nádorech tlustého střeva a konečníku. *Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně* [online]. 8. 3. 2006, 26. 12. 2010 [cit. 2014-03-21]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/nadory-travici-trubice-jicen-zaludek-tenke-strevo-tluste-strevo-konecnik-rit-c15-21/o-nadorech-tlusteho-streva-a-konecniku/>
69. Systémová léčba metastatického karcinomu ledviny. *Postgraduální medicína* [online]. 19. 3. 2013 [cit. 2014-03-21]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/systemova-lecba-metastatickeho-karcinomu-ledviny-469556>