

KARCINOM LEDVINY – SOUČASNÉ TRENDY

Leoš Gronka¹, Martina Poršová², Ivan Kolombo, Jiří Poněšický³, Jaroslav Porš¹, Radko Kříž⁴, Pavel Beňo³, Michal Toběrný³, Stanislav Černohorský³, Richard Pabišta², Josef Kašík³, Slavomír Blažej³, Jan Tobiáš³, Milan Bartůněk³

¹Urologická poradna Městská nemocnice, Turnov

²Urologické oddělení Nemocnice Mladá Boleslav

³Centrum robotické chirurgie a urologie Nemocnice Na Homolce, Praha

⁴Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Karcinom ledviny je nej malignějším urologickým nádorem a Česká republika patří mezi země s jeho největším výskytem na světě. Základní léčbou lokalizovaného onemocnění je operace, v posledních letech se stále častěji užívají miniinvasive techniky. Patří mezi ně laparoskopie, daVinci® robotické techniky a u rizikových nemocných například radiofrekvenční ablace. U generalizovaného onemocnění statisticky významně zlepšuje přežívání biologická léčba preparáty sunitinib (Sutent®) a sorafenib (Nexavar®). Kostní metastázy karcinomu ledviny jsou v posledních letech ovlivnitelné zoledronátem (Zometa®), který signifikantně snižuje riziko kostních komplikací u takto léčených pacientů.

Klíčová slova: karcinom ledviny, laparoskopie, daVinci® robotická chirurgie, radiofrekvenční ablace, sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), zoledronát (Zometa®).

RENAL CELL CARCINOMA – CURRENT TRENDS

Renal cell carcinoma (RCC) is the most malignant urological tumour and the incidence of RCC in the Czech Republic is currently highest in the world. Basic treatment modality for localized disease is surgical therapy. In recent years minimally invasive treatment has become an established surgical procedures. Laparoscopy and also daVinci® robot assisted laparoscopy are currently used and for high-risk and polymorbid patients we used for example radiofrequency ablation. Systemic therapy for metastatic RCC with new two antiangiogenics drugs: an oral oxindol tyrosine kinase inhibitor – sunitinib (Sutent®) and with an oral multikinase inhibitor – sorafenib (Nexavar®) is more effective than previous immunotherapy with cytokines. Bone metastases of RCC can lead to debilitating skeletal complications. Zoledronic acid (Zometa®) significantly delays the onset and reduces the incidence of skeletal-related events and demonstrated trends for longer overall survival in these patient populations. This review article summarize new knowledge and current trends for a treatment of RCC.

Key words: kidney cancer, laparoscopy, daVinci robotic surgery, radiofrequency ablation, sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), zoledronic acid (Zometa®).

Onkologie 2008; 2(2): 94–101

Epidemiologie

Karcinom ledviny (dříve označovaný jako Grawitzův nádor) (9) tvoří přibližně 2–3 % všech solidních nádorů dospělé populace. Častěji se vyskytuje u mužů než u žen, a to v poměru 1,5 : 1. Maximum jeho výskytu je kolem 60 a 70 let věku, postihuje však i mladé, jinak zdravé jedince. Většina karcinomů ledviny je sporadických, pouze asi 4 % tvoří familiární karcinomy. Metastatické onemocnění se v době diagnózy vyskytuje až u jedné třetiny postižených a u více než poloviny nemocných s původně lokalizovaným onemocněním dojde v dalším průběhu k progresi. Karcinom ledviny je nejzoubejnějším urologickým maligním onemocněním – s letalitou přes 40 % (1, 3, 18, 29).

Standardizovaná incidence, která se pohybuje mezi 2–10 onemocněními na 100 tisíc obyvatel, v posledních 25 letech vzrostla o 23–70 %. Mezi země s největším výskytem karcinomu ledviny v populaci patří i Česká republika. Ta byla v roce 2000 s hrubou incidencí 22,3/100 tisíc obyvatel (26,9 pro muže a 17,9 pro ženy) na prvním místě světového žebříčku (16). Mortalita byla v roce 1997 ve Spojených státech

3,5/100 tisíc obyvatel a v ČR v roce 2000 11,5/100 tisíc obyvatel. U Afroameričanů je incidence karcinomu ledviny o 10–20 % vyšší než u bělochů. V posledních dvaceti letech se incidence všech stadií zvýšila třikrát více než mortalita. Mortalita by byla vyšší, nebýt zvyšující se detekce incidentálních lokalizovaných nádorů. Nesystematický screening vede k posunu stadia karcinomu ledviny v době diagnózy směrem ke stadiím nižším („down-stage shift“). Pětileté přežití se zdvojnásobilo z 34 % v roce 1954 na 62 % v roce 1996. Zlepšení přežití na konci šedesátých a v sedmdesátých letech způsobilo zavedení radikální nefrektomie Robsonem (39) a zvýšený výskyt incidentálních nádorů se odrazil ve zlepšení přežití v průběhu let osmdesátých. Screening karcinomu ledviny se neprovádí, protože jde o onemocnění, které má v obecné populaci nízkou prevalenci. Zatím je omezen jenom na cílové populace s vysokým rizikem (18).

Etiologie

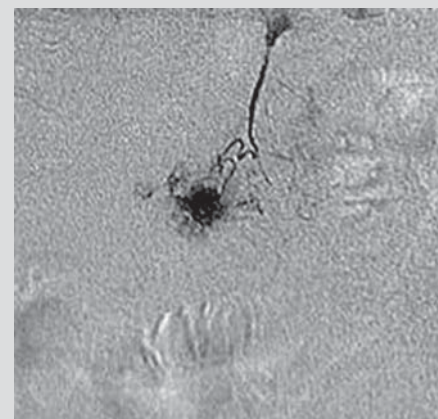
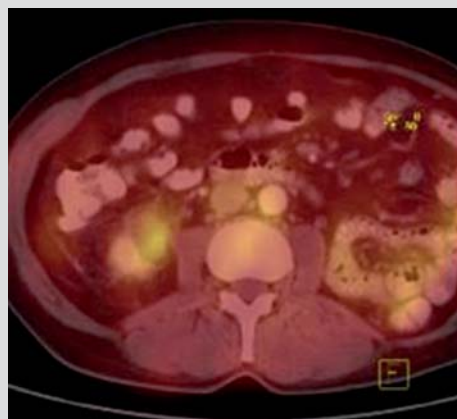
Mezi uznávané rizikové faktory patří kouření cigaret, hypertenze nebo její léčba (antihypertenziva,

diuretika) a obezita (29). Kromě těchto základních faktorů se na vzniku karcinomu ledviny podílí také kontakt s ropnými produkty, azbestem nebo těžkými kovy. Znečištění životního prostředí se proto dává do souvislosti s vyšším výskytem karcinomu ledviny ve východní Evropě. Mezi rizikové faktory patří i vysoká konzumace červeného a uzeného masa. Rovněž dietní návyky tedy hrají jednu z klíčových rolí v etiopatogenezi karcinomu ledviny (19). Významné riziko tohoto onemocnění mají pak nemocní v terminálním stadiu chronické renální insuficience, a také pacienti s polycystickými ledvinami. Nepochybné je také podíl genetických faktorů (20). Genetická závislost byla prokázána u von Hippelovy-Lindauovy nemoci. U těchto jedinců nacházíme změny na 3. chromozomu (1).

Symptomatologie

V počátečních stádiích bývá nádor asymptomatický. Do základní triády symptomů karcinomu ledviny klasicky patří hematurie, což je nejčastější prvotní symptom (průměrně u 60 % nemocných),

Obrázek 1a, b, c. Karcinom dolního pólu pravé ledviny v CT resp. PET-CT zobrazení – se zvýšenou akumulací radiofarmaka (2-deoxy-2-(18F) fluoro-D-glukózy při hypermetabolizmu glukózy svědčí pro přítomnost živé neoplazie u 78leté polymorbidní nemocné s neúnosným operačním rizikem. Nález řešen v lokální anestezii nejprve selektivní arteriální embolizací tumoru – resp. dolního pólu pravé ledviny se záměrem snížit riziko krvácení a zlepšit efekt následné radiofrekvenční termoablace



dále bolest v bederní krajině (průměrně u 45 % nemocných) a hmatný nádor (průměrně u 35 % nemocných). S rychlým rozšiřováním zobrazovacích metod je dnes řada nemocných diagnostikována ještě v době, kdy nemají žádné obtíže (9, 20). U 30 % pacientů s karcinomem ledviny nacházíme paraneoplastické projevy. Patří mezi ně hypertenze, polycytemie, anemie, hyperkalcemie, amyloidóza nebo hepatopatie (známá také jako Staufferův syndrom). Aby se jednalo o Staufferův paraneoplastický syndrom (což je reverzibilní paraneoplastická hepatická dysfunkce, která je obvykle charakterizována abnormálními jaterními testy, hepatomegalií, horečkami, leukopenií a nekrotickými zónami v játrech), je nutné vyloučit metastatické poškození jater. Po nefrektomii se jaterní funkce normalizují asi u 60–70 % nemocných. Perzistující nebo recidivující hepatopatie obvykle svědčí pro špatnou prognózu onemocnění. Menší skupina nemocných má příznaky způsobené metastatickým poškozením jiných orgánů, jako jsou kostní komplikace (bolesti kostí nebo patologická fraktura při metastatickém poškození skeletu), neurologické poruchy při metastázách v CNS nebo kašel při metastatickém poškození plic. Nespecifickou známkou generalizovaného onemocnění může být úbytek na váze až kachektizace, přetrvávající subfebrilie, zvýšená sedimentace erytrocytů nebo únava. V současné době se objevuje velký počet nádorů ledvin, které nevykazují žádné příznaky a jsou zjištěny zcela náhodně při ultrazvukovém vyšetření. Nemocný je například vyšetřován pro žlučňkové obtíže a při ultrazvuku břicha nalezne lékař náhodně tumor na ledvině nebo nadledvině. Jedná se o tzv. incidentalomy. Bohužel se setkáváme i s mladými nemocnými (okolo 40 let věku), kteří přijdou pro jiné potíže, například bolesti břicha s příznaky akutní apendicitidy a jako vedlejší nález je zjištěn karcinom ledviny, jenž má již vzdálené metastázy, a to zejména kostní a plicní (23).

Diagnostika

Pro diagnostiku karcinomu ledviny jsou podobně jako pro řadu dalších tumorů nejdůležitější zobrazovací metody (1, 4, 7, 16, 19, 20, 29). Nádory ledvin mohou být zcela náhodným nálezem při ultrazvukovém vyšetření břicha prováděném z jiné indikace (incidentalomy). Ultrazvukem také posuzujeme rozsah šíření případného nádorového trombu. Metodou volby při vyšetřování ledvinových expanzí je CT ledvin s kontrastní látkou. Jí určíme velikost tumoru, jeho ohraničení a vztah k okolním strukturám, postižení lymfatických uzlin, renální žíly, dolní duté žíly nebo přítomnost metastáz v játrech. U pacientů se zvýšenou hladinou kreatininu nebo alergických na kontrastní látku můžeme indikovat provedení magnetické rezonance. V rámci stagingu provádíme rentgenové vyšetření plic, u pacientů s neurologickou symptomatologií doplníme CT vyšetření mozku, při elevaci alkalické fosfatázy nebo při skeletových bolestech pak scintigrafii skeletu. Fyzikální vyšetření u pacientů s lokalizovaným karcinomem ledviny bývá často zcela negativní. U štíhlých nemocných s pokročilým tumorem můžeme pozorovat vyklenutí břišní stěny a palpatovat rezistenci, která může být i bolestivá. Lokálně pokročilý nádor může vést ke vzniku varikokély u mužů nebo k tvorbě otoků dolních končetin při nádorové trombóze dolní duté žíly.

Léčba

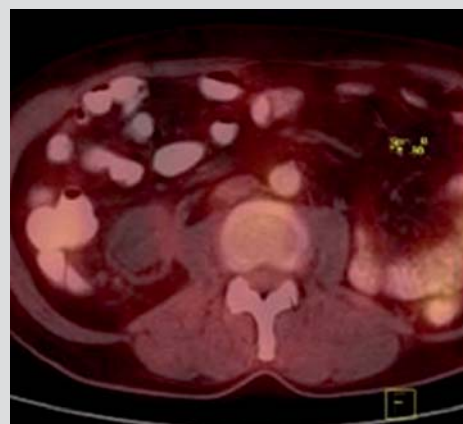
V léčbě všech urologických nádorů je důležitá spolupráce urologa, onkologa, radiologa a řady dalších specialistů (14, 22). V operační léčbě karcinomu ledviny spolupracuje urolog s cévním chirurgem nebo kardiochirurgem (při odstraňování nádorového trombu z dolní duté žíly nebo srdce), nebo s neurochirurgem při řešení metastáz v páteři apod. (22, 31). Základním operačním postupem v léčbě nádorů ledvin je radikální nefrektomie. Poprvé byla

provedena Walcottem v roce 1871. Vyjádření k časové posloupnosti: Erastus Walcott provedl první transperitoneální nefrektomii pro karcinom ledviny vlastně neúmyslně. Z transperitoneálního přístupu odstranil nádor o hmotnosti 2,5 libry, o kterém se původně domníval že se jedná o jaterní cystu a případ byl později publikován díky jeho asistentovi Stoddardovi (Albarran J, Imbert L, Eds. Les tumeurs du rein. Paris: Mason et Cie, 1903) Rutinní standardní radikální nefrektomie pro karcinom ledviny byla následně zavedena Robsonem později (39). Nejvíce diskutovaným problémem bylo provedení adrenaektomie a regionální lymfadenektomie. V současné době provádíme regionální lymfadenektomii jen u makroskopicky změněných uzlin, kdy část nemocných může profitovat z takto radikálně provedeného výkonu (8). K adrenaektomii přistupujeme pouze u rozsáhlých výše uložených tumorů, kde je riziko přímé invaze do nadledviny, nebo je-li nádor větší než 7 cm v průměru a je spojen s vyšším rizikem šíření do nadledviny. Rutinně prováděná adrenaektomie je zbytečná. Potvrzují to předoperačně prováděná vyšetření jako CT a MRI (29).

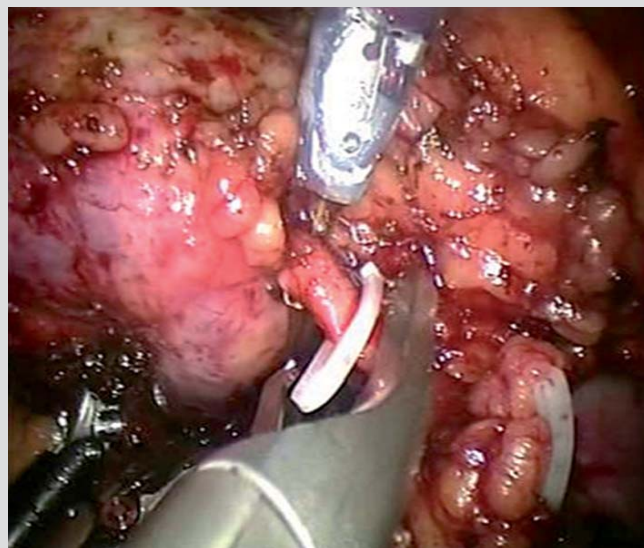
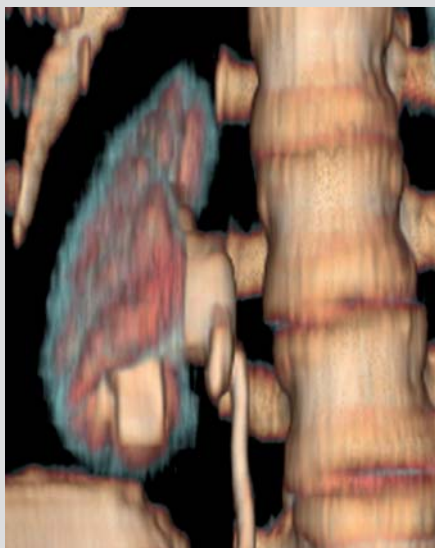
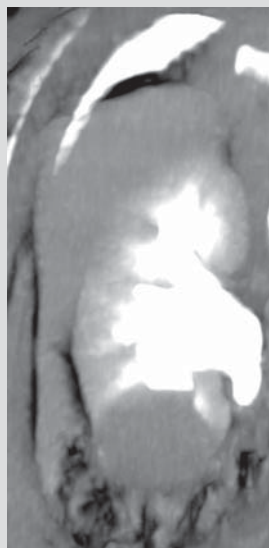
Embolizace tumoru a radiofrekvenční ablace

Indikace k provedení embolizace nádoru zahrnuje pacienty s masivní hematurií a nemocné, kteří nejsou vhodní k chirurgickému zákroku. Jedná se především o staré a polymorbidní nemocné a o skupinu pacientů, která má rozsáhlé metastatické poškození obratlů. Zde se embolizace tumoru jeví jako alternativní šetrné paliativní řešení před provedením vlastní neúnosně rizikové radikální nefrektomie (25). Uplatnění nachází také selektivní embolizace v kombinaci s radiofrekvenční ablací tumoru (u nemocných s neúnosným rizikem, kteří jsou kontraindikováni k operační léčbě) (obrázky 1a, b, c

Obrázek 2a, b, c. Karcinom dolního pólu pravé ledviny u stejné nemocné řešen ve druhé době (s odstupem 1 měsíce) v lokální anestezii perkutánně provedenou CT navigovanou radiofrekvenční termoablací tumoru. Kontrolní náález s odstupem 1 roku u stejné nemocné při CT resp. PET-CT zobrazení nevykazuje akumulaci radiofarmaka (2-deoxy-2-(18F) fluoro-D-glukózy – náález tedy bez hypermetabolizmu glukózy, který by svědčil pro přítomnost reziduální živé neoplazie



Obrázek 3a, b, c. Karcinom dolního pólu pravé ledviny u 58letého pacienta v CT zobrazení a v CT rekonstrukci, řešený laparoskopickou daVinci roboticky asistovanou resekci dolního pólu pravé ledviny s tumorem. V první fázi byla vypreparována v hilu pravé ledviny větve renální tepny pro dolní pól a tato selektivně klipována zamykatelnými svorkami „Hemolock“



a obrázky 2a, b, c). U stárnoucí populace ve většině vyspělých zemích si tento miniinvazivní způsob léčby získává stále větší pozornost a jeho význam nabývá na důležitosti (25).

Záchovné výkony na ledvině („nephron sparing surgery“)

Indikace záchovných výkonů jsou dle směrnic EAU rozděleny do následujících skupin (29):

- absolutní (u anatomicky nebo funkčně solitární ledviny),
- relativní (při fungující protějškové ledvině, jež by mohla v budoucnosti zmenšit svoji funkci),
- elektivní (u lokalizovaného jednostranného renálního karcinomu se zdravou protilehlou ledvinou).

Resekce ledviny je léčebný výkon vhodný pro pacienty se solitárním nádorem ledviny menším

než 4 cm v maximálním průměru. Výsledky dlouhodobého přežití u takto léčených nemocných jsou srovnatelné s výsledky po radikální nefrektomii (13, 29, 31).

Mnohé studie prokazují, že pacienti, u kterých byla provedena radikální nefrektomie, mají ve srovnání s nemocnými po provedené resekci ledviny zvýšené riziko zhoršení ledvinových funkcí, které může vyústit až v chronické selhání ledvin. V několika studiích byli k resekčnímu výkonu indikováni i pacienti s velikostí nádoru až 7 cm a onkologické výsledky u této skupiny byly srovnatelné s výsledky u pacientů, kteří podstoupili radikální nefrektomii (26). Na základě přibývajících zkušeností je upřednostňována resekční léčba zvláště v centrech, která mají s touto technikou dlouhodobé zkušenosti (27, 31, 36). Při resekčních výkonech se nám z nových technologií jeví jako slibná a velmi užitečná metoda „daVinci“ roboticky asistované techniky, která zkracuje „learning curve“, čímž

se výkon stává bezpečnějším. V posledním období se nám osvědčilo pro záchovné výkony také využití radiofrekvenčního ablačního – Habibova – nože (22) (obrázky 3a, b, c a 4a, b, c).

Nefrektomie a laparoskopická nefrektomie

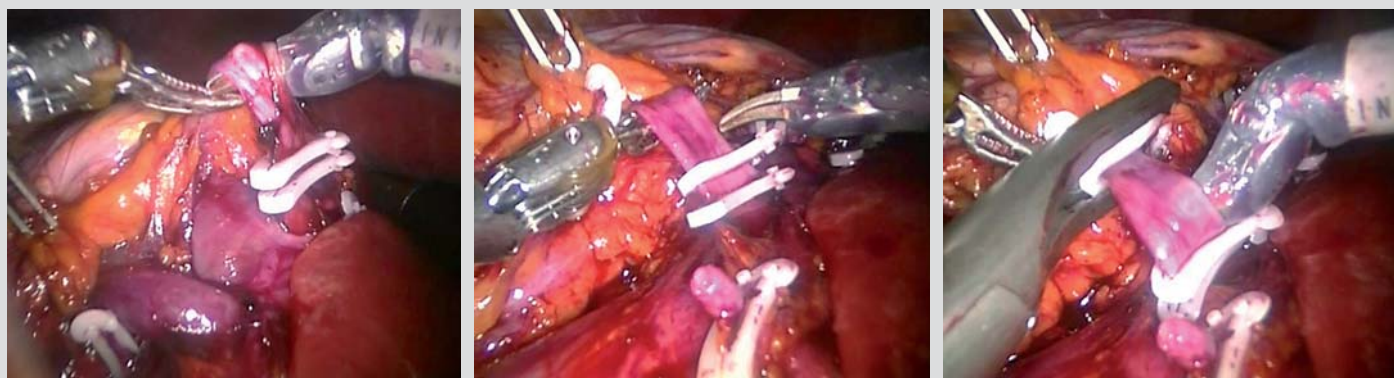
Laparoskopický přístup nám umožňuje dodržet důležité chirurgické principy, jakými jsou ošetření ledvinových cév před manipulací s nádorem, široká mobilizace Gerotovy fascie, vyhnutí se traumatizace nebo protržení tumoru a nedotčené vyjmutí tumoru.

V rukou zkušených laparoskopických urologických operátorů (8, 15, 40) může být laparoskopická radikální nefrektomie považována za zlatý standard v péči o pacienty s lokalizovaným (T1–T2) karcinomem ledviny, a po technické stránce respektuje zásady radikální urologické operativy. Endoskopické laparoskopické či retroperitoneo-

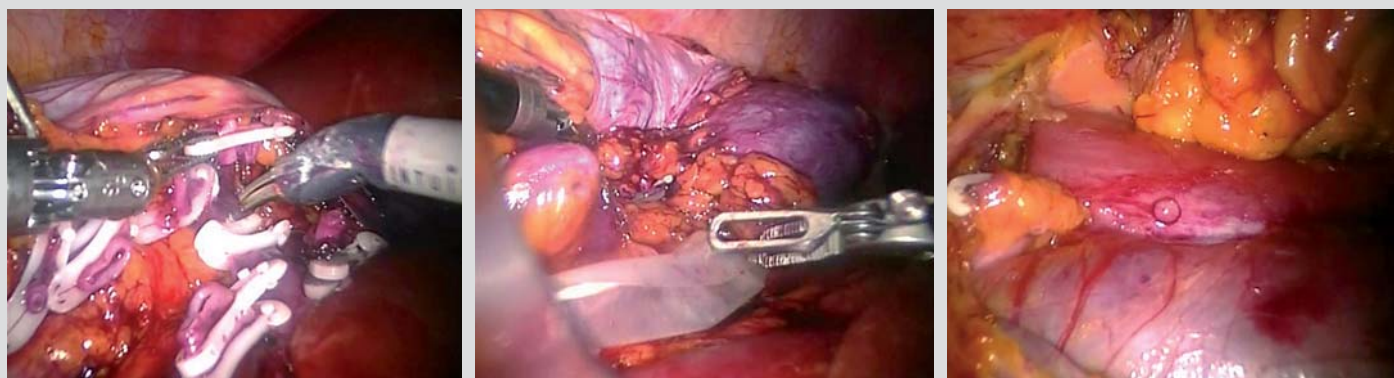
Obrázek 4a, b, c. Dokončení operačního výkonu u stejného nemocného, kdy byla mezi „Hemolock“ klipy ostře přerušena větev renální tepny pro dolní pól a k resekci dolního pólu pravé ledviny využit radiofrekvenční Habibův laparoskopický nůž, který zajišťuje dokonalou hemostázu v resekční linii. Na závěr výkonu provedena da Vinci robotická vodotěsná sutura dolního kalichu pravé ledviny při zajištění drenáže double pigtail ureterálním stentem (foto z operačního videa)



Obrázek 5a, b, c. Technika laparoskopické da Vinci roboticky asistované pravostranné nefrektomie u 46leté nemocné pro karcinom pravé ledviny se dvěma renálními tepnami a žilami se zachováním tradičního operačního principu radikálního uroonkologického postupu. V první fázi jsou vypreparovávány a mezi bezpečnostními zamykatelnými klipy nejprve přerušeny obě renální tepny. Následuje obdobné ošetření a ostře přerušení obou renálních žil při jejich odstupu z vena cava inferior, kdy byl centrální pahýl všech magistrálních cév bezpečně zajištěn dvěma naloženými svorkami (foto z operačního videa)



Obrázek 6a, b, c. Dokončení laparoskopické da Vinci roboticky asistované pravostranné nefrektomie pro karcinom pravé ledviny u stejné nemocné. Mezi svorkami jsou již ostře přerušeny obě renální tepny a žíly. Preparát pravé ledviny s tukovým pouzdem je vložen do extrakčního sáčku. Před ukončením výkonu zůstává laterálně od vena cava inferior ve spodině patrný pouze musculus psoas. Rovněž přerušení subrenálního močovodu bylo provedeno s využitím naložených klipů, které se nám v posledních 2 letech osvědčily při provádění řady laparoskopických urologických a chirurgických operačních výkonů (radikální prostatektomie, lymfadenektomie, nefrektomie, adrenalectomie, střevní a žaludeční resekce atd.) (foto z operačního videa)



skopické postupy v oblasti horních močových cest se stávají oblíbenou miniinvasivní metodou, využívanou v řadě indikací k náročným komplexním výkonům, kdy urychlují rekonvalescenci nemocných. Příkladem, kromě výkonů pro nádory ledvin, lze zmínit také operace tumorů nadledvin, pyeloplastiky či odběr štěpu pro transplantaci ledviny od živého dárce apod. (21, 35, 40). Laparoskopicky prováděná nefrektomie má oproti otevřené nižší morbi-

ditu a je tedy dle nových doporučení považována za zlatý standard v léčbě lokalizovaného (T1–T2) (29) renálního karcinomu a je i jednou z možností v léčbě lokálně pokročilého karcinomu (T3a) (15). Ve složitých situacích je pro operátora místo standardních rigidních laparoskopických nástrojů velmi cenná robotická da Vinci technologie, využívající vysoce flexibilní („endowrist“) nástroje, která dle našich prvních zkušeností umožňuje zkrácení délky

ischemie při resekčních výkonech na ledvině, nebo velmi precizní preparaci jednotlivých cév v oblasti renálního hilu v případě anatomických abnormit apod. (obrázky 5a, b, c, 6a, b, c).

Robotická chirurgie představuje nové odvětví chirurgie vycházející z miniinvasivních operačních přístupů. Využívá velmi přesných počítačem kontrolovaných nástrojů, které přenášejí pohyb operátora ruky do dutiny břišní a umožňuje provést operaci

bezpečněji. Při robotické operaci má operátor trojrozměrný pohled, obraz je velmi dobře osvětlený a zvětšený (až desetinasobně). To nám umožňuje šetřit všechny důležité struktury. Oproti klasické laparoskopii spočívá hlavní rozdíl v tom, že při laparoskopii máme obraz pouze dvourozměrný a nástroje rigidní, dále je třeba se tyto operace vzhledem k náročnosti dlouho učit (dlouhá „learning curve“). Právě robotický daVinci systém nabízí trojrozměrný obraz a flexibilní nástroje, počítač navíc eliminuje třes operátorovy ruky. Operace je bezpečnější a není tak těžké se s ním naučit pracovat. Určitým omezením je pro operátora nepřítomnost taktilního vjemu, se kterou se musí naučit pracovat. Někdy mluvíme v této souvislosti o „nové chirurgické dovednosti“. Cenovou náročnost robotiky se daří postupně překonávat podobně, jako tomu bylo v minulosti u klasické laparoskopie.

Systémová léčba metastatického RCC Imunoterapie

Interferon- α (INF- α) vstoupil do klinického užití na začátku 80. let. Odpověď na léčbu interferonem byla zaznamenána přibližně v 15 %, i když ke kompletní remisi došlo jen velmi ojediněle. Medián trvání odpovědi byl cca 6 měsíců a medián přežití 15 měsíců. Na základě analýzy údajů u 670 pacientů byl v Memorial Sloane Kettering Cancer Center vytvořen model přežití a rozdělení pacientů do rizikových skupin podle přítomnosti 5 různých faktorů. Na základě tohoto modelu je možné pacienty rozdělit zhruba do 3 skupin podle stupně rizika a selektovat skupinu, která může mít z podání interferonu prospěch (skupina nízkého, popř. středního rizika). Model byl dále hodnocen za pomoci nezávislých údajů ze studie ECOG a údajů z clevelandské kliniky. Jak ukázaly výsledky studií za použití nových preparátů, je doba interferonu v monoterapii překonána a spíše se hledá jeho uplatnění v kombinačních režimech léčby (32).

Interleukin-2 (IL-2) byl zařazen do klinických studií v polovině 80. let. Byl také vytvořen režim s vysokými bolusovými dávkami (dosud užívaný v USA) s mírou odpovědi (RR – response rate) 20 % a mediánem trvání odpovědi 54 měsíců. Přestože výsledky této léčby nebyly s ohledem na samotnou imunoterapii dosud překonány, je tento způsob terapie vysoce náročný jak pro nemocné, tak ošetřující personál s ohledem na nutnost intenzivní podpůrné léčby v souvislosti s případným rozvojem „capillary leak“ syndromu. Jedná se o vzácný, ale život ohrožující stav s rychle nastupujícím šokem z hypovolemie a generalizovaným otokem, vyžadující léčbu na jednotce intenzivní péče. Mezi základní léčebná opatření řadíme kardiopulmonální stabilizaci, korekci hypovolemie, hypotenze a stabilizaci

mikrovaskulární permeability podáváním koloidních roztoků, albuminu, glukokortikoidů, event. zajištění umělé plicní ventilace při plicním edému. Na primární stabilizační léčbu navazuje komplexní podpůrná péče a diuretika. V Evropě byly proto zkoušeny režimy s kontinuálním nebo subkutánním podáním IL-2 ke snížení toxicity, což ale omezilo možnost srovnání různých typů režimů. Na základě dostupných údajů z metaanalýz lze předpokládat, že vysokodávkovaný IL-2 je vhodnější podávat pacientům s dobrým celkovým stavem (PS – performance status), u nichž lze předpokládat velkou šanci léčebné odpovědi. Velmi známý je Atzpodienuv režim složený z IL-2 (s.c.), INF a 5-fluorouracilu (s RR 39,1 %) (2). Nicméně přes dosažené výsledky s imunoterapií bylo léčebné odpovědi zpravidla dosahováno pouze u nemocných s plicními metastázami. Kostní metastázy však na tuto léčbu v drtivé většině případů nereagovaly. Zlepšení osudu takto postižených nemocných znamenalo až zavedení zoledronátu do klinické praxe.

Přínos kyseliny zoledronové (Zomety) v léčbě kostních komplikací karcinomu ledviny

Kostní metastáza je u pacientů s rakovinou katastrofickou komplikací. Nejenže působí silnou bolest, a také vznik zlomeniny po banálním úraze, ale především znamená, že rakovina se stala nevyléčitelnou. Zde je nutné zmínit přínos Zomety – zoledronátu. Díky kyselině zoledronové bylo dosaženo velkého pokroku v léčbě urologických nádorů s metastatickým postižením skeletu (23, 24). Můžeme ji považovat za velmi bezpečný, dobře tolerovatelný a účinný preparát (graf 1a, b, c) při prevenci a léčbě kostních metastáz u karcinomu ledvin, prostaty, karcinomu močového měchýře a jiných urologických malignit. V metaanalýze řady studií bylo prokázáno, že Zometa po delším než ročním užívání významně snižuje riziko vzniku zlomeniny (až o 40 %).

Biologická léčba

U renálního karcinomu dochází k „overexpresi“ osy HIF 1 α -VEGF, kdy právě HIF – (hypoxia induced factor) předchází aktivaci VEGF – (vascular endothelial growth factor), což vede k angiogenezi, která je nezbytná pro proliferaci nádorových buněk. Principem biologické léčby blokující angiogenezi je inhibice receptorové tyrozinkinázy – VEGFR – (vascular endothelial growth factor receptor). V případě sorafenibu se jedná také o inhibici receptorové tyrozinkinázy PDGFR (receptor pro růstový faktor z destiček) a řady dalších, takže se jedná o multikinázový inhibitor. Následkem a hlavním mechanismem účinku antiVEGF terapie je silná inhibice

angiogeneze, a tím inhibice proliferace nádorových buněk.

Cílená biologická léčba umožňuje ovlivnění tohoto procesu na několika úrovních. Do popředí zájmu se dostávají inhibitory tyrozinkinázy (TKI) jak v samostatném, tak kombinovaném užití. Stejně jako u jiných typů onemocnění a léků, může být i u těchto látek problémem vznik TKI rezistence vznikající různými způsoby:

1. „únik“ před antiVEGF terapií: indukovaná hypoxie, zvýšení tvorby VEGF, zvýšení tvorby dalších angiogenních faktorů, „genetická instabilita“ endoteliální buňky; kompletní (konkomitantní, sekvenční) VEGF blokáda,
2. léková rezistence nádorové buňky (např. TKI mutace) (2).

Již na kongresu ASCO 2006 byly uvedeny nové studie II. fáze, ale přibýly další povzbudivé poznatky o použití těchto nových preparátů tj.: sunitinibu (Sutent) (33) a sorafenibu (Nexavar) (5, 11). Biologická léčba prokázala větší efektivitu oproti předchozím léčebným strategiím generalizovaného karcinomu ledviny s velmi příznivou tolerancí a nízkou toxicitou a stala se léčbou první volby (29).

Shrnutí nových trendů biologické léčby

Sunitinib – Sutent

Sunitinib je oxindoltyrozinkinázový (TK) inhibitor. Jeho malá molekula s protinádorovou a antiangiogenní aktivitou selektivně inhibuje PDGFR, VEGFR, KIT a FLT-3.

Multicentrické studie se sunitinibem prokazují, že je možné ho v monoterapii využít k účinné léčbě nemocných s metastatickým renálním karcinomem. Dle guidelines je lék doporučován jako první volba u pacientů s nízkým a středním rizikem (29, 33). Lze ho podávat i v druhé linii metastatického renálního karcinomu po selhání cytokinové léčby.

Sorafenib – Nexavar

Sorafenib je perorální multikinázový inhibitor s aktivitou proti Raf-1 serinu/threonin kináza, B-Raf, VEGFR-2, PDGFR, FLT-3 a c-KIT. III. fáze porovnání sorafenibu a placeba po selhání dřívější systémové imunoterapie ohlásila zlepšení výsledků – volně přežívání ve prospěch terapie se sorafenib (5, 11). Aktuálně je sorafenib doporučen jako „second-line“ terapie u pacientů s metastatickým renálním karcinomem (29).

Další zkoumané směry

Mezi další zkoumané preparáty patří temsirolimus (32) (inhibitor mTOR), který byl zkoumán ve studii I. a II. fáze bude pokračováno studií III. fáze. 111 pacientů s pokročilým onemocněním bylo

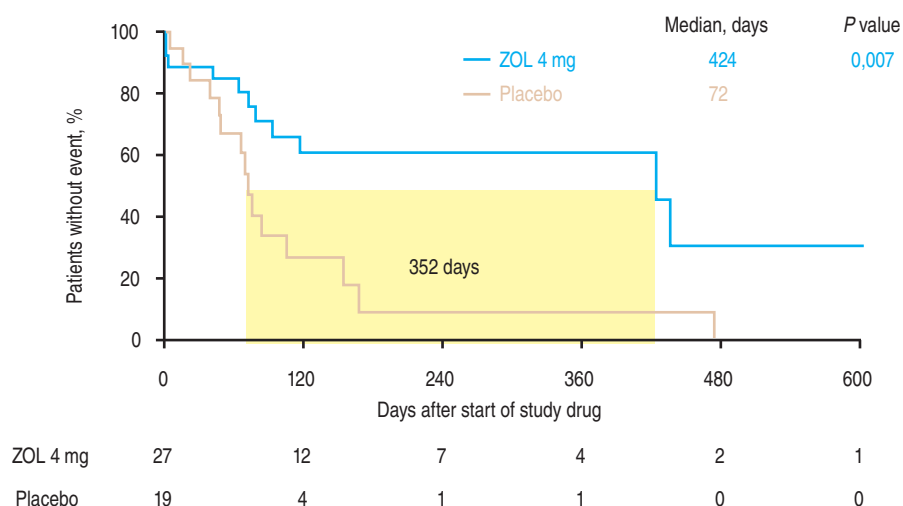
Graf 1a, b, c. V posledních letech se novým zlatým standardem v prevenci a léčbě skeletálních komplikací (SRE) u nemocných s pokročilým karcinomem ledviny stal zoledronát. Při jeho podání dochází k statisticky významnému prodloužení doby do progresu onemocnění, a oproti placebu dochází k signifikantnímu oddálení vzniku skeletálních komplikací o téměř jeden rok (352 dnů). Jedná se o velmi příznivý efekt, který byl prokázán u dalších solidních tumorů. U karcinomu ledviny se jedná o snížení rizika rozvoje kostních komplikací dokonce o 58 %. Upraveno podle (28).

randomizováno do 3 skupin s rozdílnou dávkou léku. RR byla 7%, u jednoho pacienta bylo dosaženo kompletní remise a u 26 % menší odpovědi. Medián PFS (progression free survival) byl 5,8 měsíce a medián OS (OS = overall survival – celkové přežití) 15 měsíců. Práce Bukowského a spol. (5) vycházela z předchozí Hainsworthovy studie, uveřejněné v roce 2005. Jedná se o randomizovanou studii II. fáze (bevacizumab + erlotinib), která předpokládá kombinované působení těchto látek (VEGF-A + EGFR). Byl zkoumán sorafenib + interferon-alfa a bylo dosaženo mediánu PFS 6,5 měsíců, RR 18%, ale u 64 % pacientů byla nutná redukce dávky interferonu. Přidání interferonu-alfa k sorafenibu může zvýšit RR, možná i TTP (TTP = time to progression – čas do progresu), ale za cenu chronických nežádoucích vedlejších účinků INF. Výzkum pokračuje také při selhání léčby cytokiny. Příkladem lze uvést použití axitinibu (38). Teprve výsledky probíhajících studií ukáží účinnost těchto nových preparátů.

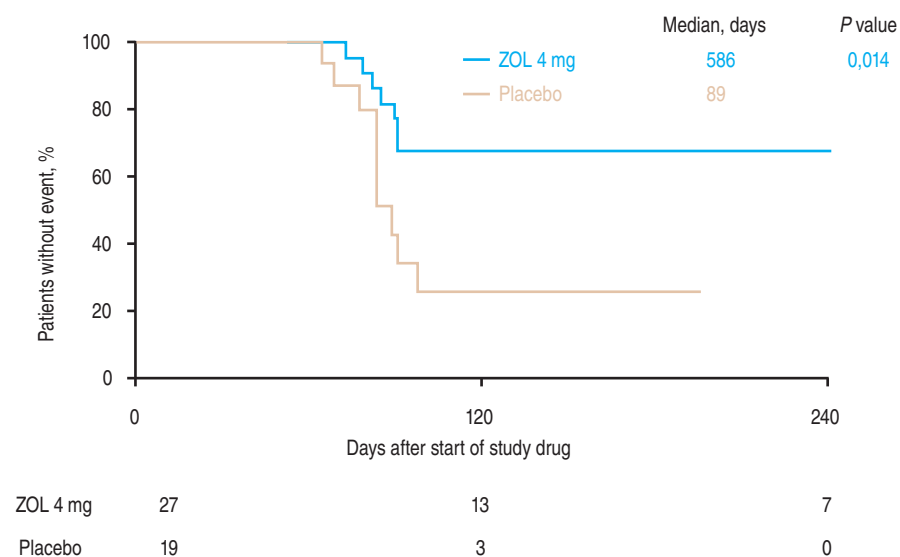
Přehled základních možností léčby renálního karcinomu

- T1NoMo do 4 cm – v příznivé lokalizaci resekce z lumbotomie či laparoskopicky
- T1NoMo velikosti 4–7 cm – laparoskopická (retroperitoneoskopická) nefrektomie, při příznivé lokalizaci je možná resekce
- rizikové pacienti či pacienti odmítající operaci – kryoablace či termoablace (hlavně radiofrekvenční) perkutánně či laparoskopicky
- T2–3aNoMo – transperitoneální radikální nefrektomie, možný i lumbální přístup
- T3b–c – rozsah výkonů závisí na velikosti trombu v dolní duté žíle, výjimečně i nutnost extra-korporálního oběhu
- T4NoMo – transperitoneální radikální nefrektomie
- TxN1–2Mo – transperitoneální radikální nefrektomie s lymfadenektomií
- TxNxM1 (solitární metastáza) – radikální nefrektomie + metastazektomie
- plicní metastázy – radikální nefrektomie + imunochemoterapie
- mnohočetné mimoplicní metastázy – biologická léčba, paliativní léčba

Zoledronic Acid Significantly Delays Time to First SRE: Renal Cell Carcinoma

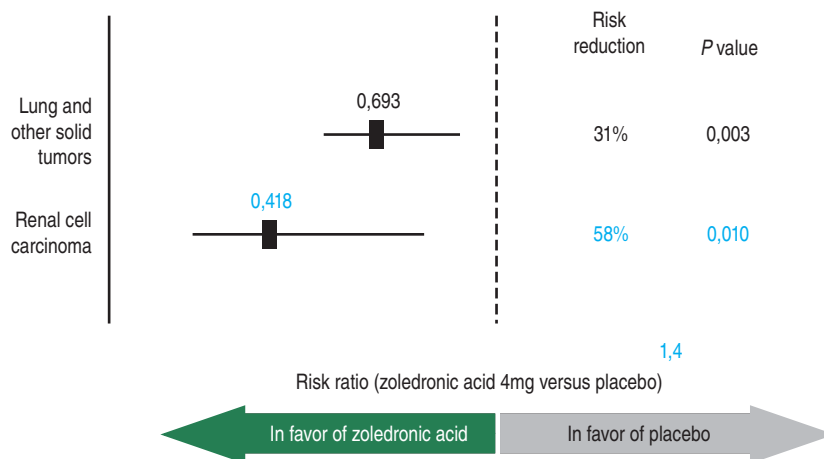


Zoledronic Acid Significantly Extends the Time Disease Progression in Patients with Renal Cell Carcinoma



Zoledronic Acid Significantly Reduces Risk of Developing an SRE versus Placebo

Andersen-Gill multiple event analysis



Reproduced from Lipton A et al. Cancer 2003; 98: 962–969.

- adrenalectomie u radikální nefrektomie při makroskopickém postižení nadledviny (na CT či peroperačně), objemné tumory, tumory horního pólu, trombus v renální žíle
- imunochemoterapie, hlavně Atzpodienův protokol (interferon α , interleukin 2,5-fluorouracil, retinoidy) – cykly se aplikují, dokud je patrný klinický efekt
- symptomatická léčba, arteficiální embolizace, ledviny při hematurii
- kostní metastázy – zoledronát, osteosyntéza při patologických frakturách
- léčba bolesti
- ošetření metastáz mozku radioterapií či γ -nožem
- adjuvantní léčba u pacientů ve špatném celkovém stavu obvykle nebývá doporučována.

Převzato z Urolog. pro Praxi, 2008; 9(3): 120–127.

MUDr. Leoš Gronka

Urologická poradna, Městská nemocnice Turnov
28. října 1000, 511 16 Turnov
e-mail: l.gronka@seznam.cz

Literatura

- Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha: Grada 2003.
- Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, et al. German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN): Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer 2005; 92(5): 843–846.
- Babjuk M, Matoušková M, Novák J. Zhoubné nádory ledvinového parenchymu dospělého věku; 37–43. In: Doporučené diagnostické a léčebné postupy u urologických nádorů. Praha: Galén, 2003.
- Belej K, Kaplan O. Možnosti CT a MR v zobrazení nádorů močového měchýře. Urolog. pro Praxi 2007; 1: 15–17.
- Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B, Sorafenib TARGETs Clinical Trial Group. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. Am J Clin Oncol 2007; 30(3): 220–227.
- Canfield SE, Kamat AM, Sánchez-Ortiz RF, Detry M, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1–2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. J Urol 2006; 175 (3 Pt 1): 864–869.
- Ctvrtilík F, Hefman M, Študent V, Tichá V, Minařík J. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. Eur J Radiol 2008; 14:
- Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, Kaouk JH, Gill IS. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 2005; 173(1): 38–41.
- Dvořáček J. Nádory ledvin. In: Dvořáček J. Urologie praktického lékaře. Praha: ISV, 2000: 129–133.
- Eret V, Hora M, Klečka J, Stránský P, Ferda J, Hes O, Urge T. Laparoscopic radical nephrectomy – the cohort of 150 patients. Cas Lek Cesk 2007; 146(10): 758–762.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(2): 125–134.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, et al. AVOREN Trial investigators: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 370(9605): 2103–2111.
- Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. J Urol. 1999; 162: 1930–1933.
- Hanuš M. Místo urologa v koncepci péče o uroonkologicky nemocné. Urolog. pro Praxi 2007; 8(5): 202–204.
- Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol 2007; 177(3): 862–866.
- Hora M. Nádory ledvin. Urolog. pro Praxi 2005; 1: 28–30.
- Hora M, Klečka J jr., Stránský P, Hes O. Integrovaný provedení miniinvazivní nefroureterektomie (Laparoskopická nefrektomie s následnou endoskopickou excizí ureterovezikální junkce). Čes Urol 2005; 9(2): 29.
- Kawaciuk I. Epidemiologie karcinomu ledviny. Urolog. pro Praxi 2005; 6: 248–252.
- Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. Praha: Galén, 2005.
- Klener P, Abrahámová J. Nádory ledvin. In: Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén a Karolinum, 2002: 435–442.
- Kolombo I, Beňo P, Toběrný M, Bartůněk M, Tobáš J. Naše první zkušenosti s robotickou laparoskopickou pyeloplastikou da Vinci. Urolog. pro Praxi 2007; 2: 80–83.
- Kolombo I, Kolombová J, Beňo P, Toběrný M, et al. Mezioborová spolupráce v urologii. Urolog. pro Praxi 2007; 8(6): 262–267.
- Kolombo I, Kolombová J, Dvořáček J, Hanuš T, et al. Skeletální postižení v uroonkologii. Praha: Galén, 2005.
- Kolombo I, Kolombová J, Vlášek T. Místo bisfosfonátů při skeletálním postižení v uroonkologii. Urolog. pro Praxi 2006; 5: 228–242.
- Kolombo I, Kříž R, Janoušková L, Poněšický J, Beňo P, Toběrný M, Černohorský S, Bartůněk M, Tobáš J, Čech M, Beneš P. Selective embolization and radiofrequency ablation of renal mass in polymorbid and elderly patients – our experience. Eur Urol Meetings 2007; Abstracts of the EAU 7th Central European Meeting 26–27 October 2007, Zagreb, Croatia, Vol 2, Issue 7, Abstract 26.
- Kural AR, Demirkesen O, Onal B, Obek C, Tunc B, Onder AU, Yalcin V, Solok V. Outcome of nephron-sparing surgery: elective versus imperative indications. Urol Int, 2003; 71: 190–196.
- Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, Russo P. Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. BJU Int 2007; 99(2): 286–289.
- Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 2003; 98(5): 962–969.
- Ljunberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Mersenburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC, EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, EAU, Update 2007.
- Melichar B. Metastatický karcinom ledviny. In: Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. Praha: Galén a Karolinum, 2005: p. 56–67.
- Morávek P. Nádory ledvin a horních močových cest. Chirurgická terapie. In: Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. Praha: Galén a Karolinum, 2005: p. 44–56.
- Motzer RJ, Hudes GR, Curti BD, McDermott DF, Escudier BJ, Negrier S, Duclos B, Moore L, O' Toole T, Boni JP, Dutcher JP. Phase I/II trial of temsirolimus combined with interferon alfa for advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2007; 25(25): 3958–3964.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Wilding G. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. J Urol 2007; 178(5): 1883–1887.
- Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB et al. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2003, CD-Rom, Vol. 4, Sections Oncology.
- Pacovský J, Navrátil P, Brodák M. Odběr ledviny k transplantaci od žijícího dárce. Urolog. pro Praxi, 2006; 1: 15–18.
- Pahernik S, Roos F, Hampel C, Gillitzer R, Melchior SW, Thüroff JW. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma with normal contralateral kidney: 25 years of experience. J Urol 2006; 175(6): 2027–2031.
- Raman JD, Bensalah K, Bagrodia A, Stern JM, Cadeddu JA. Laboratory and clinical development of single keyhole umbilical nephrectomy. Urology 2007; 70(6): 1039–1042.
- Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, Motzer RJ, Bycott P, Liau KF, Fredro J, Trask PC, Kim S, Rini BI. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. Lancet Oncol 2007; 8(11): 975–984.
- Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969; 101: 297–301.
- Šafařík L, Novák K, Sedláček J, Macek P, Pešíl M, Sobotka R, Dvořáček J. Rozvoj laparoskopické operativy dospělých na Urologické klinice 1. LF a VFN v Praze. Čas Lék čes 2007; 146(10): 806–808.