

Karcinom ledviny z pohledu onkologa

Jiří Tomášek

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Léčebný algoritmus metastatického renálního karcinomu je komplexní, často je několik možností léčebného postupu. Při volbě optimální léčby je nutné brát v úvahu charakter nádoru, výkonnostní stav pacienta, jeho komorbiditu a možnou toxicitu zvažovaného léku.

Klíčová slova: karcinom ledviny, cílená léčba, toxicita léčby.

Kidney cancer: A Medical Oncologist's Perspective

Therapeutic algorithm of metastatic renal cancer is complex. There are often several treatment possibilities. Selection of the optimal treatment depends on the nature of the tumor, the patient's performance status, comorbidity and the drug potential toxicity.

Key words: renal cancer, targeted therapy, drug toxicity.

Onkologie 2014; 8(5): 199–200

K rizikovým faktorům pro vznik renálního karcinomu patří kouření cigaret, arteriální hypertenze, obezita, chronická renální insuficience v pokročilém stadiu, styk s kancerogeny, ke kterým patří těžké kovy, ropné produkty, rozpouštědla nebo některé herbicidy. Zvláštní kapitolou jsou geneticky podmíněné nádory.

Přibližně třetina případů je diagnostikována ve stadiu metastatické diseminace a u třetiny pacientů po nefrektomii pro časně stadium RCC dochází ke vzniku metastáz nebo lokálnímu relapsu onemocnění. Pětileté přežití časných nádorů omezených na ledvinu (T1, T2) přesahuje 80 %, při postižení uzlin nebo extrakapsulárním šíření to je v různých souborech 10–25 %. Medián celkového přežití v případě metastáz se pohybuje kolem 2 let.

RCC vzniká v kůře ledvin a tvoří přibližně 90 % primárních nádorů ledviny. Nejčastějším subtypem je karcinom z jasných buněk (cca 80 %), méně častý je pak papilární karcinom (cca 12 %), chromofobní (cca 5 %) a další vzácnější subtypy. Je třeba odlišit uroteliální karcinom, který vzniká v pánvičce ledviny a jehož léčba se řídí podobnými pravidly jako terapie uroteliálního karcinomu močového měchýře. U operabilních nádorů časného klinického stadia je metodou volby léčba chirurgická. V dalším textu se bude věnovat léčbě metastatického RCC.

Faktory ovlivňující volbu léčby mRCC

Při rozhodování o léčebném postupu musíme brát v úvahu charakter a rozsah onemocnění, celkový stav pacienta, výsledky dosavadní léčby a reálné cíle další terapie. Pacienti s mRCC tvoří heterogenní skupinu. U nepředléčených pacientů se můžeme asi v 15 % setkat s nemocí primárně refrakterní k systémové léčbě, u 20–40 % lze očekávat regresi onemocnění, u 25 % dojde k dlouhodo-

bé léčebné odpovědi, u 15 % jsou možnosti léčby limitovány toxicitou léčby a u 15 % lze volit sledování a léčbu zahájit až při jednoznačné progresi nemoci. Součástí vstupního vyšetření každého pacienta s metastatickým renálním karcinomem je posouzení rizikových faktorů, které jsou spojeny s kratším přežitím a zařazení pacienta do skupiny s příznivou prognózou nebo středním či vysokým rizikem. Používáme modifikovaná kritéria podle Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (tabulka 1). Stanovení rizika vyžadují také plátcí péče, protože jednotlivé cílené léky jsou hrazeny jen pro určité rizikové skupiny. Kromě celkového výkonnostního stavu může limitovat možnosti léčby také věk pacienta a to spíše biologický než kalendářní. Ve většině klinických studií je zastoupení nemocných vyššího věku nad 70 let malé a máme také méně informací o toxicitě protinádorových léků v těchto věkových kategoriích. Důležité je zhodnocení počtu a lokalizace metastáz (lymfatické uzliny, plíce, játra, skelet, mozek).

Komorbidity ovlivňují jak možnosti větších chirurgických výkonů, tak podání protinádorové léčby. Při vyšetření pacienta bychom se měli zaměřit kromě renální funkce na hematologické parametry a kardiální onemocnění včetně hypertenze a arytmií. Cílená (biologická) léčba je často provázána nežádoucími účinky. Často se setkáváme s nechutenstvím, slabostí, hypertenzí, exantémy a poklesem krevních elementů, vzácné nejsou ani metabolické a hormonální změny projevující se hyperglykemií, hypotyreózou, hepatopatií. Znalost komorbidit je důležitá pro volbu protinádorových léků podle spektra jejich možných nežádoucích účinků. V průběhu léčby je pak nutné možné komplikace včas diagnostikovat.

V případě malého počtu metastáz musí být vždy zvažována možnost chirurgické léčby, resekce primárního nádoru a metastazektomie mohou

navodit dlouhodobou kompletní remisi rovnající se vyléčení. Po radikálním odstranění nádoru není adjuvantní léčba indikována.

U pacientů v dobrém klinickém stavu může být indikována nefrektomie s cílem redukovat objem celkové nádorové masy, výkon je vhodný především pokud je většina nádorové masy právě v primárním nádoru. Prodloužení přežití po cytoredukční nefrektomii bylo prokázáno před lety v randomizovaných studiích s interferonem. V současné době probíhá několik randomizovaných studií, jejichž cílem je prokázat totéž také v éře cílené léčby. Např. ve studii III. fáze CARMENA jsou pacienti s mRCC randomizováni do ramene nefrektomie/sunitinib proti sunitinibu bez nefrektomie a primárním cílem je celkové přežití. Ve studii III. fáze SURTIME (EORTC 30073) je testováno, zda je lépe zahájit léčbu mRCC nefrektomií a pak podat systémovou léčbu (sunitinib) nebo je lépe neoadjuvantně zahájit sunitinibem a nefrektomii vložit v druhém kroku.

Metastatický karcinom ledviny je ve většině případů nevyléčitelné onemocnění. Při dobře vedené protinádorové léčbě se pro velkou část nemocných stává onemocněním chronickým, podobně jako je tomu u metastatického karcinomu prsu nebo u kolorektálního karcinomu.

Ještě před 10 lety byla základem terapie mRCC léčba cytokyiny. V současné době dominují léčivé přípravky cílené (biologické) léčby. Velmi zjedno-

Tabulka 1. Modifikovaná MSKCC kritéria

- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy
- hemoglobin < dolní hranice normy
- sérové kalcium > 2,5 mmol/l
- Karnofsky index < 80
- 2 a více postižené orgány
- interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby

Špatná prognóza: přítomnost 3 a více kritérií

Tabulka 2. Léčba první linie mRCC, výsledky randomizovaných studií

	Sunitinib ¹	Pazopanib ²	Bevacizumab + IFN α ^{3,4}	Temsirolimus ⁵
Pacienti	nepředléčení	nepředléčení	nepředléčení	Špatná prognóza
Srovnávací rameno (komparátor)	IFN α	placebo	IFN α	IFN α
ORR (%) (vs. komparátor)	47 (vs. 12)	32 (vs. 3)	31/25,5 (vs. 12/13,1)	8,6 (vs. 4,8)
PFS (měsíce) (vs. komparátor)	11 (vs. 5)	11,1 (vs. 2,8)	10,2/8,4 (vs. 5,4/5,2)	5,5 (vs. 3,1)
OS (měsíce) (vs. komparátor)	26,4 (vs. 21,8)	22,9 (vs. 23,5)	23,3/18,3 (vs. 21,3/17,4)	10,9 (vs. 7,3)

¹ – Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 115–124.

² – Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1061–1068.

³ – Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, 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: 2103–2111.

⁴ – Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2137–2143.

⁵ – Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2271–2281.

dušeně je lze rozdělit na inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a na inhibitory kinázy mTOR. Angiogeneze je zásadní podmínkou nádorového růstu a VEGF je velmi silným angiogenním faktorem. Tyrosinkinázové inhibitory jsou malé molekuly, které blokuji intrace-

lulární doménu VEGF. V praxi je zaveden sunitinib, sorafenib, pazopanib a axitinib, ve vývoji je řada dalších molekul. Bevacizumab vazbou cirkulujícího VEGF brání aktivaci VEGF receptoru. Druhým cílem biologické léčby je kináza mTOR, která má centrální úlohu v regulaci buněčného růstu a v buňkách

karcinomu ledviny je její regulace porušena. V praxi zavedené inhibitory mTOR jsou perorální everolimus pro druhou linii léčby mRCC a temsirolimus pro prvoliniiovou léčbu pacientů se špatnou prognózou přežití podle kritérií MSKCC.

Aktuální doporučení pro léčbu renálního karcinomu lze najít v Modré knize České onkologické společnosti (ČOS), která vychází dvakrát ročně a je volně dostupná na webových stránkách ČOS (1). Výsledky léčby velké většiny pacientů s mRCC, kteří jsou v ČR léčeni cílenou léčbou, jsou zaznamenávány v registru RenIS, který je garantován ČOS. Data tohoto registru ukazují, že naše vlastní výsledky běžné praxe jsou srovnatelné nebo lepší ve srovnání s randomizovanými registračními studiemi.

Literatura

1. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 8. 9. 2014

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
tomasek@mou.cz