

In mRCC patients with a clinical response to the combination based on IO subsequent CN can be considered. The aim of this study is to define the role, current status and timing of surgical treatment in metastatic disease.

Key words: renal cell carcinoma, radical nephrectomy, cytoreductive nephrectomy, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Úvod

Renální karcinom (Renal Cell Carcinoma – RCC) představuje přibližně 3 % všech zhoubných nádorů, přičemž nejvyšší incidence je v západních zemích. V České republice a Litvě je nejvyšší incidence na světě (1). V době diagnózy je 15 % nádorů v metastatickém stadiu (2). Po dlouhá léta bývala cytoredukční nefrektomie (CN) základem léčby. Metastatické stadium onemocnění (mRCC) je většinou chirurgicky neřešitelné onemocnění. Pro pacienty s metastatickým onemocněním je CN převážně paliativním výkonem a je nezbytná systémová léčba.

Historické výsledky analýz do doby cytokinů, porovnávajících CN + imunoterapii založenou na interferonu vs. pouze imunoterapie interferonem, prokázaly lepší celkové přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených CN (3).

Možnosti léčby se však rychle rozšířily díky zavedení terapie cílené na molekulární mechanismy, které jsou základem karcinogeneze RCC. Ten je často asociován s dysfunkcí genu von Hippel-Lindau (VHL). Tato porucha je spojena s akumulací hypoxie indukovaného faktoru (HIF), v důsledku čehož dochází k podobným metabolickým jevům jako při hypoxii. Výsledkem je indukce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) s následnou stimulací angiogeneze. Inhibitory receptoru pro VEGF (vascular endothelial growth factor) sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib a kabozantinib prokázaly účinnost v léčbě metastatického RCC. Jinou možnost cílené terapie představují inhibitory rapamycinu (mTOR) temsirolimus nebo everolimus. Další vývoj v léčbě mRCC představuje imunoterapie, založená na inhibici kontrolních bodů imunitní reakce (takzvané checkpoint inhibitory, kam řadíme nivolumab nebo ipilimumab).

Z pohledu dnešní moderní onkologie je otázkou, u koho a kdy zařadit do léčby mRCC nefrektomii. Cílem této práce je vymezit roli, současné postavení a načasování chirurgické léčby u metastatického onemocnění.

Radikální nefrektomie

Radikální nefrektomie byla dlouho považována za standard léčby karcinomu ledviny (4). Zahrnuje radikální odstranění ledviny s tu-

kovým pouzdem a částí močovodu. Radikální nefrektomii lze provést jako otevřený chirurgický výkon, laparoskopicky, ev. retroperitoneoskopicky. Další možností je také roboticky asistovaný výkon, ale v tomto případě není plně využit potenciál robotického systému a při vysoké ceně za robotické výkony se v této indikaci prakticky nevyužívá.

Adrenalektomie není považována za standardní součást výkonu. Data z prospektivního sledování neprokázala benefit v prodloužení OS po pěti nebo deseti letech sledování. Výsledky multivariátní analýzy těchto dat prokázaly, že lokalizace nádoru v horním pólu není prediktorem invaze nádoru do nadledviny, zatímco velikost nádoru ano (5). Indikací k adrenalektomii je tak pouze evidentní invaze nádoru do nadledviny, potvrzená z nálezů na zobrazovacích vyšetřeních nebo operačního nálezu.

Klinické hodnocení stavu lymfatických uzlin (LN – lymf nodes) je založeno na průkazu zvětšení LN buď pomocí CT/MRI nebo peroperačně hmatných zvětšených uzlin. Méně než 20 % suspektních uzlin (cN+) je po provedené lymfadenektomii skutečně pozitivních při histopatologickém vyšetření (pN+) (6). Dosud byla publikována pouze jedna prospektivní randomizovaná studie hodnotící roli lymfadenektomie (LND) v kombinaci s chirurgickou léčbou primárního RCC. Při klinickém stadiu cNO prokázala postižení lymfatických uzlin (LN) u 4 % pacientů a riziko lymfatického šíření se tak jeví jako velmi nízké (7). Optimální rozsah lymfadenektomie zůstává kontroverzní. Retrospektivní studie naznačují, že rozšířená lymfadenektomie by měla zahrnovat LN obklopující ipsilaterální velkou cévu a interaortokavální oblast od crus bránice po společnou ilickou tepnu. Postižení interaortokaválních LN bez regionálního hilového postižení se uvádí až ve 35–45 % případů (8, 9). Menší retrospektivní studie naznačily klinický přínos spojený s více či méně rozsáhlou LND, přednostně u pacientů s vysokým rizikem lymfatického šíření. Ve velké retrospektivní studii byly výsledky radikální nefrektomie, s LND nebo bez LND, u pacientů s vysoce rizikovým non-mRCC porovnány pomocí analýzy

propensity skóre. V této studii nebyla lymfadenektomie významně spojena se sníženým rizikem vzdálených metastáz, úmrtnosti specifické pro nádorové onemocnění nebo úmrtnosti ze všech příčin. Rozsah LND nebyl spojen se zlepšením onkologických výsledků (10).

Na základě retrospektivní analýzy databáze Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) u > 9 000 pacientů nebyl prokázán vliv lymfadenektomie na přežití specifické pro onemocnění (DSS) pacientů s patologicky omezenými negativními uzlinami (11).

U pacientů s cN+ je odstranění viditelných a hmatatelných uzlin během operačního výkonu vždy indikované. Přinejmenším pro upřesnění stagingu, následného sledování a také z prognostického hlediska. Jasný přínos z pohledu kontroly nádorového onemocnění ale nebyl dosud prokázán (10, 12). Lymfadenektomie tak má pouze stagingový efekt.

Sunitinib a cytoreduktivní nefrektomie v léčbě mRCC

Postavením CN a systémové léčby se zabývala studie CARMENA. Jednalo se o non-inferiorní randomizovanou studii fáze III, která posuzovala u pacientů s mRCC okamžitou CN následovanou léčbou sunitinibem vs. léčbu sunitinibem samotným. Studie prokázala, že léčba samotným sunitinibem nebyla horší než CN následovaný sunitinibem s ohledem na OS (13). Studie zahrnovala 450 pacientů s metastatickým světlobuněčným RCC se středním a špatným rizikem podle MSKCC kritérií (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), z nichž 226 bylo randomizováno k okamžité CN, po které následovala léčba sunitinibem a 224 pacientů k léčbě sunitinibem. Pacienti v obou ramenech měli nádorovou zátěž 140 ml (medián) měřitelného onemocnění podle kritérií RECIST 1.1, z nichž 80 ml připadalo na primární nádor. Podrobná charakteristika souboru uvedena v tabulce 1. V ITT analýze po mediánu sledování 50,9 měsíců byl medián OS ve skupině po CN 13,9 měsíce oproti 18,4 měsícům ve skupině s léčbou sunitinibem samotným (HR 0,89; 95% CI: 0,71–1,10). Analýza OS a PFS souboru je uvedena na Obr. 1. U pacientů se středním rizikem MSKCC (n = 256)