

Léčba metastazujícího renálního karcinomu

doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Metastatický renální karcinom je velmi závažné onemocnění se závažnou prognózou. Léčba zahrnuje chirurgický výkon na primárním nádoru, případně na chirurgicky odstranitelných metastázách. Lymfadenektomie nemá kurativní efekt, má význam jen pro stanovení klinického stadia. Pro onkologickou léčbu lze použít monoklonální protilátky, inhibitory tyrozinkinázy, inhibitory mammalian targets of rapamycin (mTOR) a cytokiny. Komplexní léčba metastatického renálního karcinomu vyžaduje multidisciplinární spolupráci a dobře informovaného pacienta.

Klíčová slova: renální karcinom, metastázy, terapie.

Management of the metastatic renal cancer

Metastatic renal cancer is serious disease with serious prognosis. The management covers surgery of primary tumor, eventually on metastasis. Lymphadenectomy has no therapeutical impact; it is useful for staging only. Monoclonal antibody, tyrosinkinase inhibitors, mammalian targets of rapamycin (mTOR) and cytokines can be used for oncological management. The complex therapy needs multidisciplinary cooperation and well-informed patient.

Key words: renal cancer, metastasis, therapy.

Úvod

Renální karcinom (RCC – renal cell cancer) je závažné onemocnění, v jehož incidenci si Česká republika stále udržuje primát. Česká republika je následována Lotyšskem a Spojenými státy americkými. Podle demografických dat incidence v posledních letech poklesla, v roce 2020 byla 13,13/100 000 obyvatel, i křivka mortality mírně poklesla. V roce 2020 byla v České republice 3,43/100 000 obyvatel (1). Celkové přežití onemocnění je ovlivněno mnoha faktory. Jako nejzávažnější je klinické stadium onemocnění, zejména pak přítomnost či nepřítomnost uzlinových a vzdálených orgánových metastáz. Nemocní s lokalizovaným onemocněním klinického stadia I (T1N0) nebo II (T2N0) mají odhadované pětileté přežití 75–95 %. Na druhé straně nemocný s pokročilým onemocněním klinického stadia IV (T4N2 nebo M1) má očekávané cel-

kové přežití 16–20 měsíců. Prognóza onemocnění tedy přímo souvisí s časností diagnostiky. Cca u 30 % nemocných je onemocnění diagnostikováno v lokálně pokročilém nebo diseminovaném stadiu. U dalších 20–40 % nemocných s primárně lokalizovaným onemocněním se po chirurgickém výkonu objeví metastázy během následné dispenzarizace. Tu je nutno dodržovat doživotně, protože renální karcinom je znám svou schopností zakládat pozdní metastázy s odstupem i desítek let po radikálním operačním výkonu. Celkem tedy nutno počítat s faktem, že 20–40 % nemocných dospěje ke generalizovanému onemocnění (2).

V případě metastazujícího renálního karcinomu je nutný komplexní přístup. Vždy vyžaduje úzkou spolupráci urologa (nefrektomie), onkologa (systémová onkologická léčba). Pokud je to nutné, pak komplexní léčba musí

zahrnovat spolupráci s dalšími odbornostmi, podle lokalizace odstranitelných metastáz (ortopedem, neurochirurgem, chirurgem a dalšími).

Chirurgická léčba

Možnosti efektivní léčby se v posledních letech významně rozšířily. Stále platí, že nejúčinnějším způsobem léčby renálního karcinomu je chirurgický výkon. Vždy je třeba prvotně zvážit, zda je možno chirurgicky odstranit nádorovou tkáň. Radikální chirurgický výkon na ledvině by měl být v případě lokalizovaného onemocnění kurativní. Pokud se jedná o oligometastatické onemocnění, je plně indikované chirurgické odstranění primárního nádorového ložiska v ledvině (nefrektomie, resekce) a dále pak i o chirurgické odstranění metastáz (metastazektomii).



doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.
Urologická klinika FN a LF Univerzity Karlovy, Hradec Králové
jaroslav.pacovsky@fnhk.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(1):17-20

Článek přijat redakcí: 2. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 9. 11. 2022

Na straně chirurgické došlo k rozma-
chu miniinvasivních technik (laparoskopie,
robotem asistované výkony). Jejich využití je
spojeno s nižší operační morbiditou, a dochází
tedy k celkově nižší operační zátěži nemocné-
ho s malignitou. To se pak může dále odrazit
na vývoji onemocnění (3). Přístup k chirurgic-
kým technikám léčby renálního karcinomu se
změnil i z pohledu rozsahu výkonu. Dnes je
obecně větší snaha o méně rozsáhlé výkony,
o nefron-šetrlicí výkony. Cílem je odstranění
nádorové masy s maximálním zachováním
funkční ledvinové tkáně. Reziduální ledvin-
né funkce ovlivňují celkový stav organismu
a takto nepřímou ovlivňují celkovou prognózu
onemocnění (4). Samozřejmostí a nezbytnou
podmínkou takového výkonu je zachování on-
kologické radikality. Obecně platí, že nefron-
šetrlicí výkon je možno provést tehdy, když
je to technicky možné. Velikostní limity dnes
již nejsou akceptovány, mnohem zásadnější
význam má lokalizace tumoru v ledvině. Ke
standardizaci popisu vztahu tumoru k ledvině
lze použít RENAL score.

Cytoredukční nefrektomie

Cílem cytoredukční nefrektomie (CN) je
odstranění primárního nádorového ložiska
v ledvině při metastatickém onemocnění
(5). Efekt tohoto výkonu je vysvětlován na
molekulární úrovni – snížením produkce
proinflatorních cytokinů a uvolněním
nádorových antigenů do krevního oběhu.
Důsledkem toho je aktivace cytotoxických
T-lymfocytů. To v konečném důsledku může
vést ke zpomalení progresu onemocnění,
a tím k prodloužení celkového přežití (Overall
Survival, OS) (6, 7). Cytoredukční výkon je
prováděn u nemocných s generalizova-
ným onemocněním a velmi často s lokálně
pokročilým nálezem primárního tumoru.
Operační výkon je dalším faktorem, který
významně ovlivňuje celkový stav organismu.
To s sebou nese i vyšší riziko peri- a poope-
rační morbidit i mortality, která v těchto
případech dosahuje až 10,4 % (8). Při indikaci
CN je tedy třeba vždy zvážit všechna rizika
spojená s CN a porovnat je s očekávaným
benefitem. Nevhodně indikovaná CN vede
k oddálení zahájení systémové léčby a tím
ke zhoršení celkového přežití nemocného.
Mezi pacienty, kteří by mohli profitovat z pro-

vedení CN, patří: pacienti ve věku < 65 let,
muži, lepší performance status (PS 0 nebo
1), stadium onemocnění < T3c a N0, absen-
ce kostních a mozkových metastáz, světlo-
buněčný karcinom, dle klasifikace MSKCC
(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)
s dobrou a střední prognózou (Tab. 1, 2, 3)
a předpokládané celkové přežití > 12 měsíců
(5). Použitá chirurgická technika nemá vliv na
dlouhodobé onkologické výsledky, pokud je
možno, volíme některou z miniinvasivních
chirurgických technik (Obr. 1a, 1b, 2, 3). Pokud
to lokální nález dovoluje, je možno provést
i některou z nefron-šetrlicích výkonů (9, 10).
Nefrektomie u metastatického onemocnění
může být v některých případech pro ne-
mocného spojena s neadekvátně vysokým
peroperačním rizikem. Důvodem může být
lokálně pokročilý nález nádoru nebo celkový
stav nemocného. V takovém případě je mož-
no CN provést s odstupem. Vždy je však nut-
no provést perkutánní biopsii k histologické

verifikaci nádoru a jeho histologického typu.
Následuje zahájení onkologické léčby. Pokud
dojde ke klinické odpovědi na podanou léč-
bu, je možno zvážit indikaci k CN.

Retroperitoneální lymfadenektomie

Přítomnost retroperitoneální lymfaden-
opatie je ukazatelem biologického charak-
teru renálního karcinomu. Je vždy negativním
prognostickým faktorem. Uzlinové postižení
je spojeno s kratším celkovým přežitím (11, 12).
Provedení lymfadenektomie nemá žádný on-
kologický benefit. Její provedení může mít
svou roli jen pro histologickou verifikaci uzli-
nového postižení, a tedy pouze prognostický
význam. Postižení < 4 uzlin je spojeno s lepším
celkovým přežitím (13). Pokud je na zobrazo-
vacích technikách patrná lymfadenopatie,
není lymfadenektomie indikována z důvodu
zvýšené morbidit bez vlivu na celkové přežití
(14, 15).

Tab. 1. Skórovací systém dle MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) z roku 2002: platí pro léčbu TKI (Inhibitory tyrosinkinázy) a bevacizumab

Karnofsky index 70 % a méně
< 1 rok od stanovení diagnózy do zahájení systémové léčby
Hemoglobin < dolní hranice normy
LDH > 1,5 mmol/l
korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
Dobrá prognóza: 0 faktorů
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více
LDH – laktátdehydrogenáza

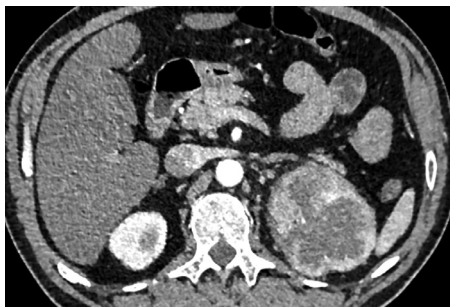
Tab. 2. Skórovací systém pro temsirolimus (Hudes, 2007)

Karnofsky index 70 % a méně
< 1 rok od stanovení diagnózy do zahájení systémové léčby
Hemoglobin < dolní hranice normy
LDH > 1,5 mmol/l
Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
Postižení 2 a více orgánů
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

Tab. 3. Skórovací systém IMDS (International Metastatic RCC Database Consortium) – Heng

Karnofsky index 70 % a méně			
< 1 rok od stanovení diagnózy do zahájení systémové léčby			
Hemoglobin < dolní hranice			
Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l			
Trombocyty > horní hranici			
Neutrofilů > horní hranici			
		Medián OS v 1. linii	Medián OS v 2. linii
Dobrá prognóza:	žádný faktor	43,2	35,3
Střední prognóza:	1 nebo 2 faktory	22,5	16,6
Špatná prognóza:	3 a více faktorů	7,8	5,4

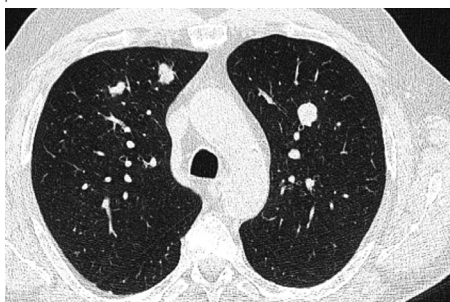
Obr. 1a. CT břicha s karcinomem levé ledviny – transverzální řez



Obr. 1b. CT břicha s karcinomem levé ledviny – koronární řez



Obr. 2. CT plic s mnohočetným metastatickým postižením



Obr. 3. Odstraněná ledvina od 54letého muže (histologicky světlóbněčný karcinom pT3a G3 s nekrózou)



Onkologická léčba

V posledních dvou dekáдах je významný pokrok v možnostech léčby metastazujícího renálního karcinomu. Došlo k dramatickému rozšíření spektra onkologické léčby. I přes významný pokrok v této oblasti zůstává chirurgická léčba jako jediná kurativní metoda. V cca 1 % případů byla pozorována spontánní regrese metastáz po nefrektomii s odstraněním primárního ložiska (16, 17). Onkologická léčba metastatického karcinomu je paliativní. Cílem není eradikace základní choroby, ale prodloužení doby do progresu a zároveň i celkového přežití při zachování adekvátní kvality života. V současné době neexistuje klinicky využitelný protokol pro adjuvantní terapii u primárně nemetastatického onemocnění, ani u onemocnění s vysokým rizikem mimo probíhající klinické studie.

Renální karcinom je charakteristický rezistencí na cytotoxické látky. Důvodem je přítomnost p-glykoproteinu, zodpovědného za transport cytotoxických látek z cytoplazmy. Hormonální léčba je též neúčinná, radioterapie má výrazně omezenou účinnost a je využívána jen v omezeném spektru indikací.

Mechanismy účinku používaných preparátů jsou rozličné. Karcinom ledviny je charakteristický vysokou tvorbou cytokinu – vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Ten je zodpovědný za vysokou vaskularizaci tumoru a za tvorbu metastáz. V léčbě renálního karcinomu se využívají inhibitory syntézy VEGF, ale i jejich receptorů (VEGFR). Další mechanismus je založen na ovlivnění aktivity T-lymfocytů imunitního systému, dále pak je možno zasáhnout do syntézy cytokinů a proteosyntézy.

Onkologická léčba metastatického renálního karcinomu je stratifikovaná na podkladě skórování (Tab. 1, 2, 3). Skórovací systémy jsou založeny na posouzení celkového stavu nemocného, laboratorních testů, histologickém typu nádoru a klinickém stadiu onemocnění.

Skupiny onkologických preparátů:

1. Monoklonální protilátky:

- **Bevacizumab** – monoklonální protilátka, která se váže na VEGF a brání jeho vazbě na VEGFR na endotelích, brání angiogenezi, zlepšuje průnik jiných léků do nádorové buňky

- **Nivolumab** – monoklonální protilátka, která se váže na receptor PD-1 (Programmed cell death protein1) na T-lymfocyty a brání jeho inaktivaci, a tím zůstává zachován jeho cytotoxický efekt na nádorovou buňku
- **Pembrolizumab** – monoklonální protilátka, která se váže na receptor PD-1 na T-lymfocyty a brání jeho inaktivaci
- **Ipilimumab** – váže se na antigen CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), a tím brání inaktivaci T-lymfocyty, řadí se k imuno-onkologickým regulátorům kontrolního bodu

2. Inhibitory tyrozinkinázy (TKI):

- **Sunitinib** – inhibuje kinázu několika signálních bílkovin (PGDFR – Platelet Derived Growth Factor Receptor, KIT, FLT-3 – receptotová kináza 3, CSF-1R – Colony Stimulating factor receptor, RET protoonkogen – „rearranged during transfection“) a blokuje je v nádorových buňkách, inhibuje VEGFR a brání angiogenezi
- **Sorafenib** – inhibuje kinázu několika signálních bílkovin v nádorových a endotelových buňkách (C-RAF – proto-oncogene serine/threonine-protein kinase, BRAK – Inhibitor angiogeneze, c-KIT, FLT-3, VEGFR, PGDFRβ – Colony-stimulating factor receptor 1), přímo blokuje růst nádorových buněk a blokuje angiogenezi
- **Axitinib** – tyrozinkinázový inhibitor s vysokou afinitou pro receptory VEGF
- **Pazopanib** – inhibuje tyrozinkinázu VEGFR a brání angiogenezi, současně blokuje bílkoviny
- PGDFR a c-KIT v nádorových buňkách
- **Kabozantinib** – inhibuje kinázy signální kaskády v nádorových buňkách a v cévních endotelových buňkách, blokuje angiogenezi
- **Tivozanib** – inhibuje tyrozinkinázu VEGFR a blokuje angiogenezi

3. mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitory:

- **Temsirolimus** a **Everolimus** – blokují nadměrnou aktivitu mTOR, blokují růst nádoru a blokují tvorbu angiogenních faktorů v nádoru

4. Cytokiny:

- *Interferon-α2b* – vede k významnému poklesu syntézy DNA (kyselina deoxyribonukleová) a RNA (kyselina ribonukleová) i proteinů, aktivuje buňky imunitního systému

Onkologická léčba metastatického renálního karcinomu je dle dostupných protokolů stupňovaná podle klinické odpovědi. Je indikována jen v případech přítomnosti chirurgicky

neodstranitelných metastáz. V současnosti neexistuje protokol pro neoadjuvantní léčbu. Adjuvantní léčba po chirurgickém výkonu bez průkazu jiných metastáz též není indikována. Protokoly neoadjuvantní a adjuvantní onkologické léčby jsou ve stadiu klinických studií.

Závěr

Metastazující renální karcinom je závažné onemocnění. Ačkoliv v posledních letech došlo k bouřlivému rozšíření léčebných

možností, prognóza je stále závažná. Léčba vždy vyžaduje spolupráci mnoha odborností a komplexní přístup. Vždy musíme pacienta informovat o závažnosti stavu, možnostech léčby, jejich komplikacích a závažné prognóze onemocnění. Plně informovaný pacient je nezbytnou podmínkou pro adekvátní průběh léčby.

*Práce podpořena projektem
Cooperatio 207043.*

LITERATURA

1. www.svod.cz.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M (eds). SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2018. [online]. Bethesda, MD [vid. 6. 1. 2022]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.
3. Ghoneim IA, Fergany AF. Minimally invasive surgery for renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(7):989-997.
4. Chalaisat S-O, Hajime T, Yanbo W, et al. Renal cancer surgery in patients without preexisting chronic kidney disease – Is there a survival benefit for partial nephrectomy? *J. Urol.* 2019;201(6):1088-1096.
5. Študent V, Študentová H. Cytoredukční nefrektomie: možnosti identifikace ideálního kandidáta na základě předoperačních prediktivních faktorů. *Ces Urol.* 2022;26(1):13-28.
6. Lahn M, Fisch P, Koumlj hler G, et al. Pro-Inflammatory and T Cell Inhibitory Cytokines Are Secreted at High Levels in Tumor Cell Cultures of Human Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 1999;35(1):70-80. doi:10.1159/000019821.
7. Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, et al. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate cancer during active surveillance. *Eur Urol.* 2013;64(1):30-36. doi:10.1016/j.eururo.2013. 01. 009.
8. Chapin BF, Delacroix SE, Culp SH, et al. Safety of Presurgical Targeted Therapy in the Setting of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(5):964-971. doi:10.1016/j.eururo.2011. 05. 032.
9. Mazzone E, Nazzani S, Preisser F, et al. Partial nephrectomy seems to confer a survival benefit relative to radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol.* 2018;56:118-125. doi:10.1016/j.canep.2018. 08. 006.
10. Lenis AT, Salmasi AH, Donin NM, et al. Trends in usage of cytoreductive partial nephrectomy and effect on overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2018;36(2):78.e21-78.e28. doi:10.1016/j.urolonc.2017. 09. 030.
11. Kroeger N, Pantuck AJ, Wells JC, et al. Characterizing the Impact of Lymph Node Metastases on the Survival Outcome for Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated with Targeted Therapies. *Eur Urol.* 2015;68(3):506-515. doi:10.1016/j.eururo.2014. 054.
12. Gershman B, Thompson RH, Moreira DM, et al. Lymph Node Dissection is Not Associated with Improved Survival among Patients Undergoing Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Based Analysis. *J Urol.* 2017;197(3 Part 1):574-579. doi:10.1016/j.juro.2016. 09. 074.
13. Whitson J, Harris CR, Reese AC, et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol.* 2011;185:1615.
14. Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018;121(5):684-698. doi:10.1111/bju.14127.
15. Lughezzani G, Capitanio U, Jeldres C, et al. Prognostic significance of lymph node invasion in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2009;115(24):5680-5687. doi:10.1002/cncr.24682.
16. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1997;158(4):583-542.
17. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J. Urol.* 1993;150:463-466.