

Karcinom ledviny – současná situace a integrace miniinvazivních technik (vertebroplastiky, cementoplastiky, selektivní embolizace a radiofrekvenční ablace), biologické a konvenční chirurgické léčby

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU¹, MUDr. Radko Kříž², prof. MUDr. Josef Vymazal, DrSc.²,
MUDr. Jiří Poněšický¹, MUDr. Jiří Weichet², MUDr. Jaroslav Porš³, MUDr. Iva Zemanová⁴,
MUDr. Richard Pabišta⁵, MUDr. Martina Poršová⁵, MUDr. Michal Toběrný¹,
MUDr. Stanislav Černohorský¹, MUDr. Pavel Beňo¹, MUDr. Josef Kašík¹, MUDr. Slavomír Blažej¹,
MUDr. Jan Tobiaš¹, MUDr. Jan Zaplatílek⁵, MUDr. Leoš Gronka³, MUDr. Milan Bartůněk¹

¹Centrum robotické chirurgie a urologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

³Urologická poradna, Městská nemocnice, Turnov

⁴Patologicko-anatomické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

⁵Urologické oddělení, Nemocnice Mladá Boleslav

Karcinom ledviny (RCC) je nej malignějším urologickým nádorem a Česká republika má největší výskyt karcinomu ledviny na světě. Významná část nemocných je primárně diagnostikována až ve stadiu pokročilého onemocnění nebo k progresi dochází v průběhu dalšího sledování. Základem léčby pokročilého onemocnění je komplexní léčba integrující především chirurgické či nové miniinvazivní ablační techniky s léčbou systémovou. Mezi největší pokroky léčby u generalizovaného onemocnění patří biologická léčba s použitím nových, do klinické praxe již zavedených preparátů, mezi něž patří: sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), bevacizumab (Avastin®), temsirolimus (Torisel®), everolimus (Afinitor®) nebo také pazopanib (Votrient®). Jedná se o preparáty, které statisticky významně zlepšují efektivitu léčby oproti dříve používaným terapeutickým schémátům RCC. Tyto nové preparáty se již staly standardem první volby platných léčebných guidelines v I. a II. linii terapie RCC. Rovněž v minulosti léčbou prakticky neovlivnitelné kostní metastázy karcinomu ledviny jsou v posledních letech také příznivě ovlivnitelné. Jako nový zlatý standard se v prevenci a léčbě skeletálních komplikací (SREs) používá zoledronát (Zometa®), kdy dochází k signifikantnímu snížení rizika kostních komplikací u takto léčených pacientů. Kromě konvenčních chirurgicko-ortopedických intervencí v péči o nemocné se skeletálním postižením se stále více uplatňují nové miniinvazivní postupy (vertebroplastiky, cementoplastiky, selektivní embolizace a radiofrekvenční ablace atd.). Přehledný článek upozorňuje na současné trendy integrované komplexní terapie a péče o nemocné s pokročilým a generalizovaným karcinomem ledviny.

Klíčová slova: karcinom ledviny, biologická léčba, sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), bevacizumab (Avastin®), temsirolimus (Torisel®), everolimus (Afinitor®), pazopanib (Votrient®), imunoterapie, interferon, interleukin, zoledronát (Zometa®), chirurgie, nefrektomie, vertebroplastika, cementoplastika, selektivní embolizace, metastazektomie, radiofrekvenční ablace.

Renal carcinoma – current situation and integration of mini-invasive techniques (vertebroplasty, cementoplasty, selective embolization and radiofrequency ablation), biological therapy and conventional surgical treatment

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. But significant number of patients are still primarily diagnosed in advanced or metastatic stage of disease. Complex care and interdisciplinary approach with integration of surgery and systemic medication with best supportive care on individual basis is optimal method of treatment for a patients with advanced or metastatic RCC. In recent years also minimally invasive methods for treatment of metastases has become an established and important equivalent to conventional surgical procedures in some cases. Especially for high-risk and polymorbid patients we used for example radiofrequency ablation. Systemic therapy for metastatic RCC with new two antiangiogenics drugs: an oral tyrosine kinase/multikinase or mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitors sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), bevacizumab (Avastin®), temsirolimus (Torisel®), everolimus (Afinitor®), pazopanib (Votrient®) is more effective than previous immunotherapy with cytokines (interleukin-2 and interferon-alpha). 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. Vertebroplasty and cementoplasty are new safe and effective alternative for traditional orthopaedic surgery methods. This review article summarize new knowledge and current trends for a treatment of advanced or metastatic RCC.

Key words: kidney cancer, targeted therapy, biological treatment, antiangiogenics drugs, tyrosine kinase inhibitor, sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), bevacizumab (Avastin®), temsirolimus (Torisel®), everolimus (Afinitor®), pazopanib (Votrient, immunotherapy, cytokines, interleukin-2, interferon-alpha, zoledronic acid (Zometa®), surgery, nephrectomy, vertebroplasty, cementoplasty, selective embolization, metastasectomy, radiofrequency ablation.

Urol. praxi, 2011; 12(2): 80–91

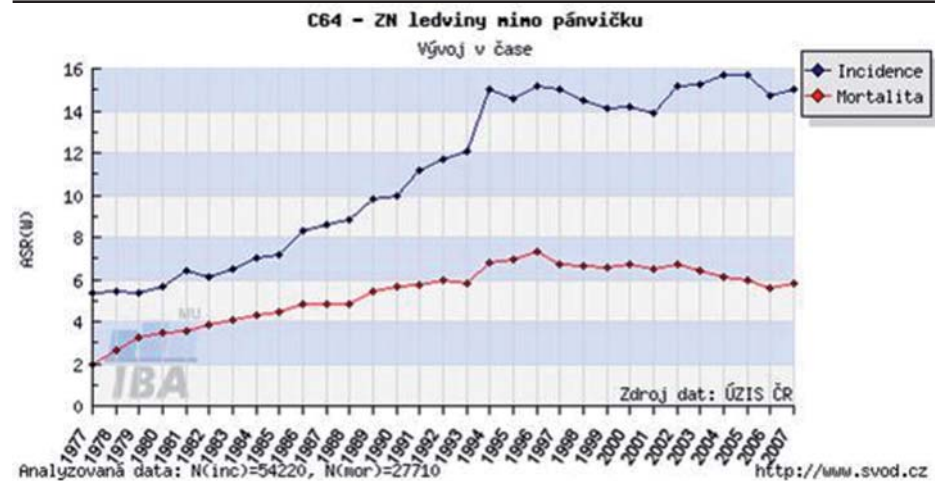
Současná situace

Karcinom ledviny (RCC – renal cell carcinoma) je nejmalignějším urologickým nádorem a Česká republika (ČR) má již několik let největší výskyt RCC na světě (1, 2). Kromě narůstající incidence (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) přetrvává také významná mortalita tohoto onemocnění, které je v rámci ČR opět velmi vysoká (grafy 1, 2, 3). Většina nemocných je starších 55 let, ale pravidelně se setkáváme s mladými jinak zdravými nemocnými již ve věku kolem 40 let (9, 10).

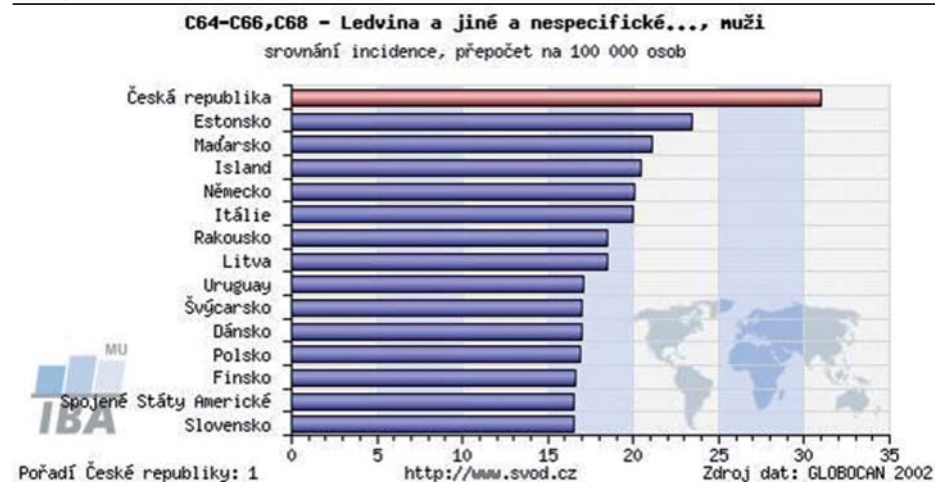
Právě Česká republika byla již v roce 2000 s hrubou incidencí 22,3/100 tisíc obyvatel (26,9 pro muže a 17,9 pro ženy) na prvním místě světového žebříčku a tento nepříznivý trend dále pokračuje (graf 2).

Během posledních let prodělává problematika týkající se tohoto onemocnění bouřlivý vývoj v řadě směrů a ohledů. Zlepšují se naše představy o patofyziologii karcinomu ledviny i diagnostické a terapeutické metody (10, 11, 12, 13). Výzkum posledních let například potvrdil přinejmenším sedm odlišných genů (tabulka 1), které mají spojitost s RCC (14, 15). Každý z těchto genů je spojen s jistými odlišnostmi u RCC, které se projevují v rozdílné histologii, jiném klinickém průběhu a také rozdílné odpovědi na léčbu. Nicméně patofyziologické uplatnění těchto genů má obdobný společný vliv ve smyslu ovlivnění metabolických pochodů týkajících se kyslíku, železa, energie nebo dalších substancí zapojených do buněčného metabolismu v Krebsově cyklu kyseliny citrónové. Vzhledem k těmto současným zjištěním je na RCC nově pohlíženo také jako na metabolické onemocnění (14). Ve stadiu lokalizovaného onemocnění měla a stále má své pevné místo léčba chirurgická. Avšak stále více se však uplatňují také nové alternativní miniinvazivní postupy při léčbě lokalizovaného onemocnění (laparoskopie, daVinci robotická chirurgie, perkutánní radiofrekvenční ablace a kryoablace atd.) (13, 16, 17, 18). Bohužel významná část nemocných s RCC (podobně jako u celé řady jiných maligních onemocnění) je stále ještě primárně diagnostikována až ve stadiu pokročilého onemocnění nebo k progresi dochází v průběhu dalšího sledování (10, 11, 19). Rovněž pro tyto situace však výzkum v posledních letech přinesl nové efektivní možnosti

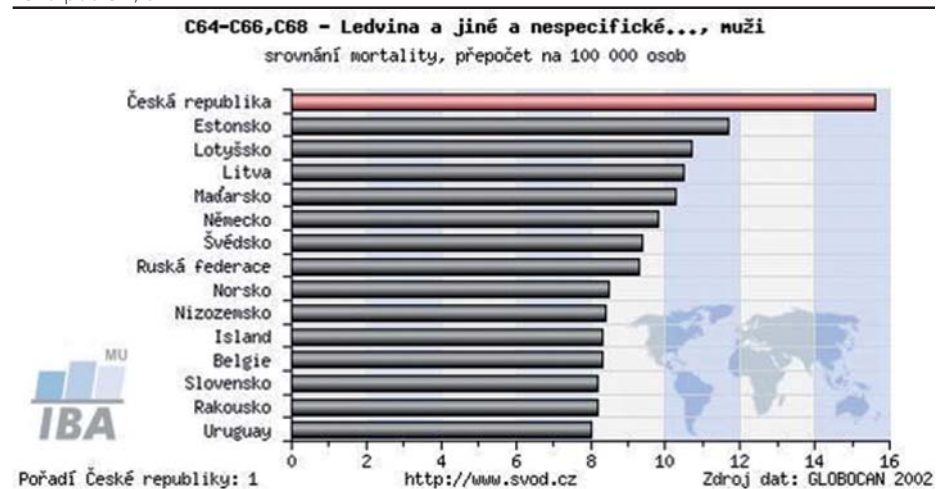
Graf 1. Vývoj trendů incidence a mortality pro karcinom ledviny v České republice. Upraveno podle 4, 6



Graf 2. Srovnání incidence karcinomu ledviny v České republice s ostatními regiony světa. Upraveno podle 2, 4, 6



Graf 3. Srovnání mortality na karcinomu ledviny v České republice s ostatními regiony světa. Upraveno podle 4, 6



systémové léčby (20, 21, 22, 23, 24), mezi které patří především preparáty souhrnně označované jako cílená či biologická léčba. Jedná se již o schválené a v klinické praxi používané léky pro léčbu metastazujícího karcinomu ledviny (mRCC), mezi něž patří: sunitinib (Sutent®), sora-fenib (Nexavar®), bevacizumab (Avastin®), temsi-rolimus (Torisel®), everolimus (Afinitor®) nebo také pazopanib (Votrient®).

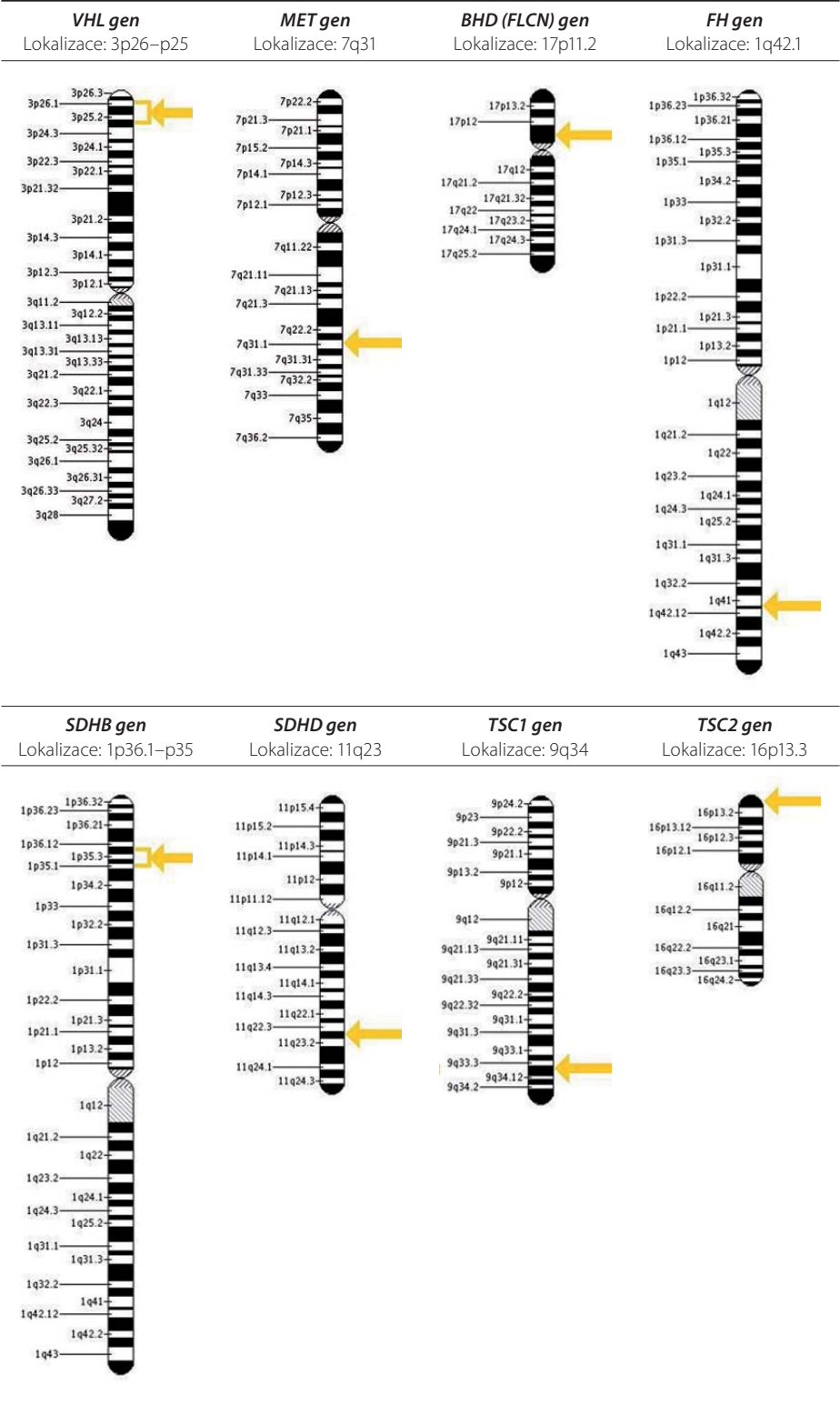
Pro dosažení optimálních výsledků (kontrola nádoru při zajištění dobré kvality života) je však třeba uplatňovat komplexní multioborový přístup zahrnující integraci chirurgické léčby, nových efektivnějších režimů cílené biologické léčby, použití radioterapie, radiochirurgie, selektivní embolizace, radiofrekvenční ablace, použití bisfosfonátů či radionuklidů při prevenci a terapii skeletálních komplikací v kombinaci s ortopedickými intervencemi a stabilizacemi včetně miniinvazivních cementoplastik a vertebroplastik atd. (22, 24, 26). Všechny současné trendy spějí k individuálnímu přístupu k nemocným, kdy je například zjevné, že jednotlivé histologické typy karcinomu ledviny budou mít zřejmě jinou odpověď na různé typy nových preparátů biologické léčby atd. Pro dosažení optimálních výsledků v diagnostice a léčbě karcinomu ledviny je nezbytná úzká spolupráce řady specialistů, kdy je již dnes rutinně do péče o nemocné zapojována celá řada odborností.

Rovněž v následujících letech při pokračujícím stárnutí české populace (27), kdy jen v posledních 12 letech se podíl obyvatel starších více než 50 let zvýšil o 6,4%, lze předpokládat další nárůst výskytu maligních nádorů urogenitálního traktu, což se týká i zhoubných nádorů ledvin. Tato náročná situace bude zvládnutelná pouze komplexním přístupem, v rámci dobré mezioborové spolupráce využívající současné efektivní postupy (22).

Výskyt kostních metastáz u karcinomu ledviny

Jak již bylo uvedeno dříve, stále se setkáváme s nemocnými, kdy je karcinom ledviny primárně diagnostikován v pokročilejším stadiu nemoci nebo k progresi dochází v průběhu dalšího sledování. RCC může metastazovat do mízních uzlin a prakticky do jakéhokoliv orgánu. Nejčastějším místem metastatického postižení jsou plíce. Skelet, mozek, nadledviny a játra patří mezi další relativně častá místa možných metastáz. S kostními metastázami u RCC se setkáváme až u čtvrtiny nemocných – viz srovnání výskytu u nejčastějších urologických malignit (tabulka 2).

Tabulka 1. Přehled genů s jejich příslušnými chromozomálními lokalizacemi, u kterých byla zjištěna spojitost s RCC. Upraveno podle <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/a> (14, 15, 43, 44). Význam genetických faktorů spojených se zvýšeným rizikem rozvoje RCC nabývá s přibývajícími poznatky na významu. Výskyt familiárního RCC v rámci některého z dosud známých syndromů s hereditárně podmíněným RCC představuje sice pouze asi 4 % všech případů RCC, ale rovněž u sporadicky se vyskytujícího RCC jsou zjišťovány genetické faktory ve většině případů (42). Výzkum již potvrdil přinejmenším sedm odlišných genů, které mají spojitost s RCC. Patofyziologické uplatnění těchto genů vede k ovlivnění důležitých pochodů buněčného metabolismu. Vzhledem k tomu je na RCC nově pohlíženo také jako na metabolické onemocnění (14, 44), což skýtá šanci na zlepšení možností systémové terapie, zejména současné cílené biologické léčby (15)



Kostní metastázy se v řadě případů diagnostikují již v rámci primární manifestace onemocnění (obrázky 1a a 1b), nebo k jejich rozvoji dojde i s mnohaletým odstupem po primární léčbě v průběhu dalšího sledování (28). Pro tyto nemocné je obvykle nejlepší individuálně

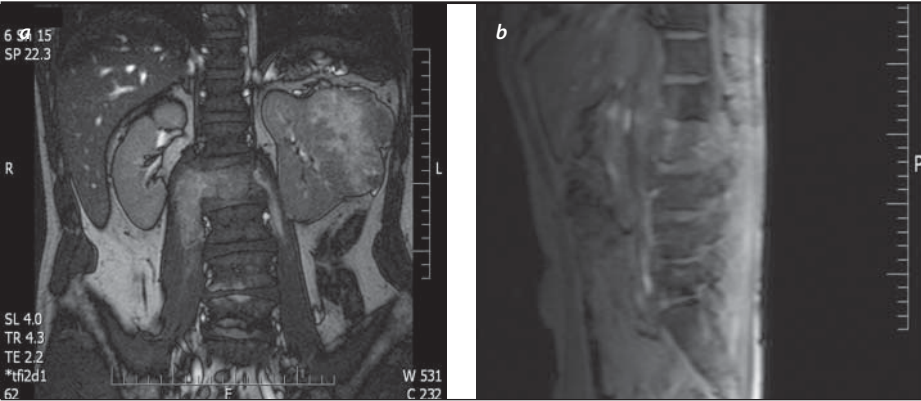
přizpůsobený komplexní léčebný postup, který integruje lokální a systémovou léčbu s využitím multioborové péče o tyto nemocné (10, 29, 30, 31).

Charakter kostních metastáz u karcinomu ledviny

Pro kostní metastázy karcinomu ledviny je charakteristické, že se obvykle chovají značně destruktivně a jsou vysoce vaskularizované, takže jejich léčba v minulosti byla velmi obtížná.

V minulosti nebyl k dispozici léčebný režim, který by snižoval riziko rozvoje kostních komplikací (SREs) u nemocných s kostními metastázami u RCC. Rovněž v tomto ohledu došlo v posledních letech k významnému prohloubení poznatků o patofyziologii skeletálního poškození (29, 32, 33) a také k pokroku v rámci lokální i systémové léčby (22, 28, 30, 32, 34). Kostní metastázy u RCC postihují často osový skelet podobně jako u karcinomu prostaty, ale časté je poškození rovněž v oblasti končetin. Na rozdíl od karcinomu prostaty, kde převažují osteoplastické metastázy, se u RCC jedná především o osteolytická, vysoce vaskularizovaná a destruktivně se chovající metastatická ložiska (10). Z jejich podstaty pak vyplývá příslušná symptomatologie s algickými syndromy, patologickými frakturami, kdy nejsou vzácností radikulopatie či myelopatie při infiltraci nervových struktur s rizikem paréz či plegií při infiltraci struktur páteřního kanálu. Léčbě kostních metastáz RCC je proto věnována velká pozornost v centrech zabývajících se komplexní léčbou karcinomu ledviny. Příkladem mohou být velké sestavy takto léčených nemocných z M. D. Anderson Cancer Center Texas, kde byly hodnoceny výsledky celkem 368 skeletálních metastáz léčených celou škálou chirurgicko-

Obrázek 1. a: nález objemného karcinomu levé ledviny s poškozením obratlového těla L2 u nemocného, který popisoval již stálé a kruté bolesti, při MRI vyšetření v předozadní projekci; b: nález v bočné projekci zachycující tumorózní infiltraci RCC obratlového těla L2 u stejného nemocného



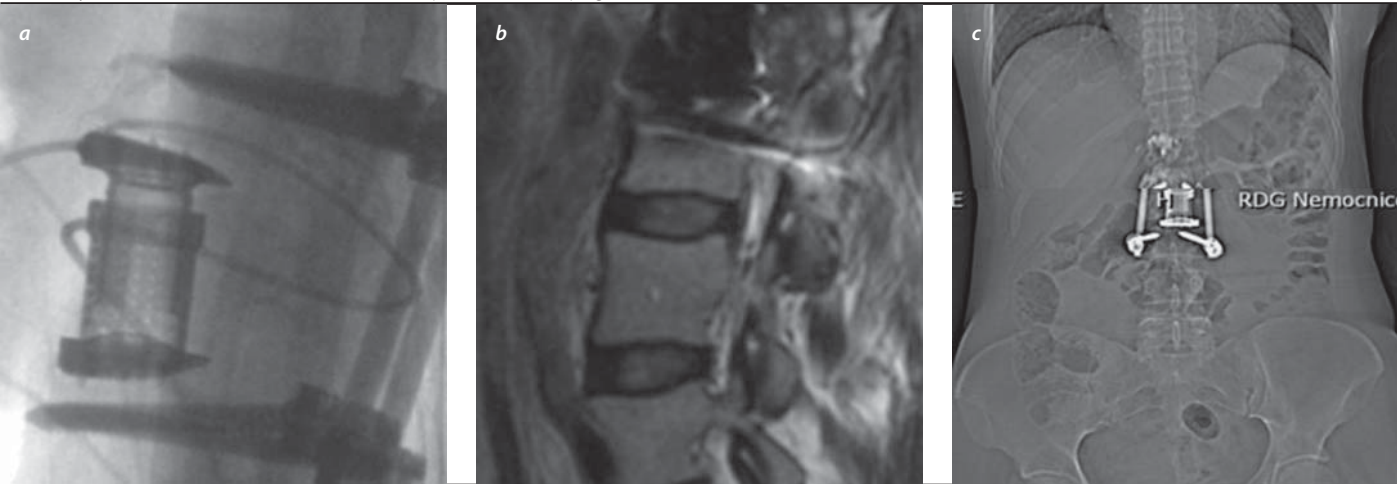
Tabulka 2. Srovnání prevalence nejčastějších urologických malignit a incidence kostních metastáz

Typ karcinomu	Prevalence onemocnění USA (× 100 000)	Kostní metastázy incidence (%)	Medián přežívání (měsíce)
Prostata	984	65–75	36
Močový měchýř	582	40	6–9
Ledvina	198	20–25	12
Upraveno podle (7, 41)			

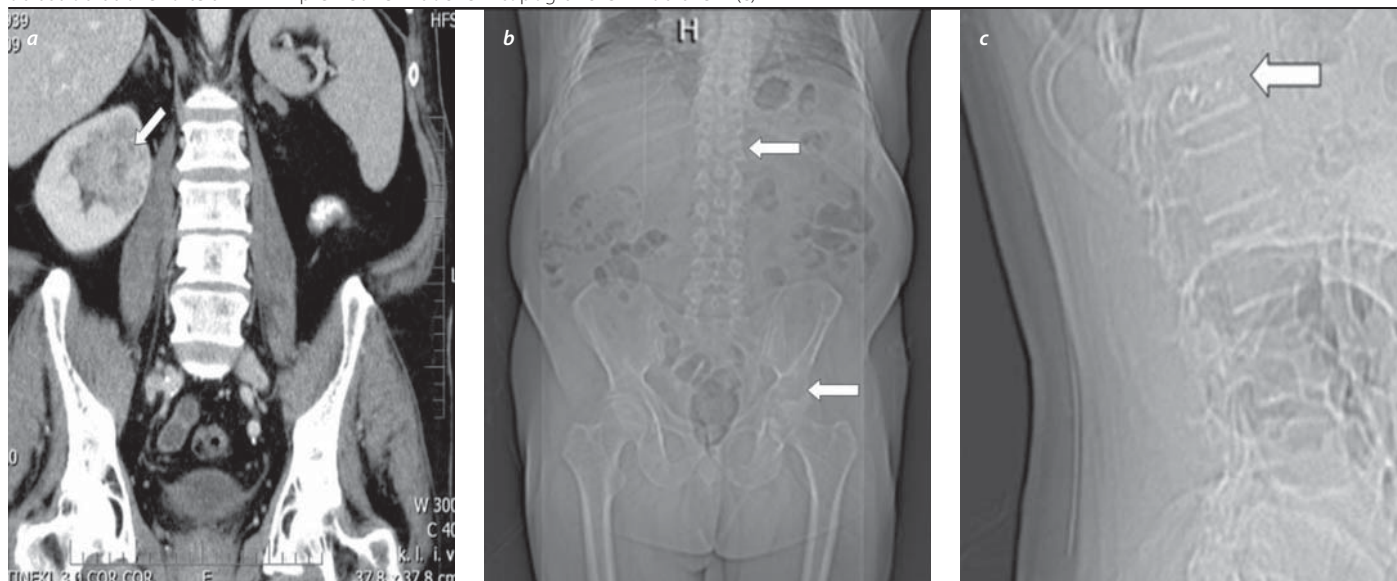
ortopedických výkonů (35). Výsledné přežívání v celém souboru, kde byli léčeni nemocní se solitárními a vícečetnými skeletálními metastázami, bylo – OS po 1, 2 a 5 letech 47 %, 30 % a 11 %. Při hodnocení výsledků léčby pouze solitárních kostních metastáz bylo OS po 1 a 5 letech 78 % a 35 %. Obdobné povzbudivé výsledky byly hlášeny ze studie hodnotící skupinu 60 takto léčených nemocných se solitárním ložiskem – OS po 1, 3 a 5 letech bylo 83 %, 45 % a 23 % (36). Při porovnání nemocných s mRCC a předoperačně v horším celkovém stavu PS 2–3 (performance status), kteří odstoupili CNE, bylo zjištěno, že z této léčby více profitovali nemocní se symptomatickými skeletálními metastázami ve srovnání s případy symptomatických visce-

rálních metastáz. Střední doba přežití ve vztahu k základnímu onemocnění – DSS (disease-specific survival) byla 17,7 měsíců verus 2,1 měsíce, (P = 0,006). Standardní resekční techniky (obrázek 2) takovýchto symptomatických metastáz byly velmi obtížné, mnohdy spojené s vysokými peroperačními krevními ztrátami zvláště v oblasti axiálního skeletu. V rámci komplexní multioborové spolupráce je však možné úspěšně překonat i tento velmi rizikový faktor, kdy například před provedením somatektomie metastaticky poškozených obratlů je vhodné před výkonem provést selektivní embolizaci v místě poškození. Při hrozících či vzniklých kostních komplikacích, jako jsou patologické zlomeniny či progredující kompresivní neuropatie či myelopatie,

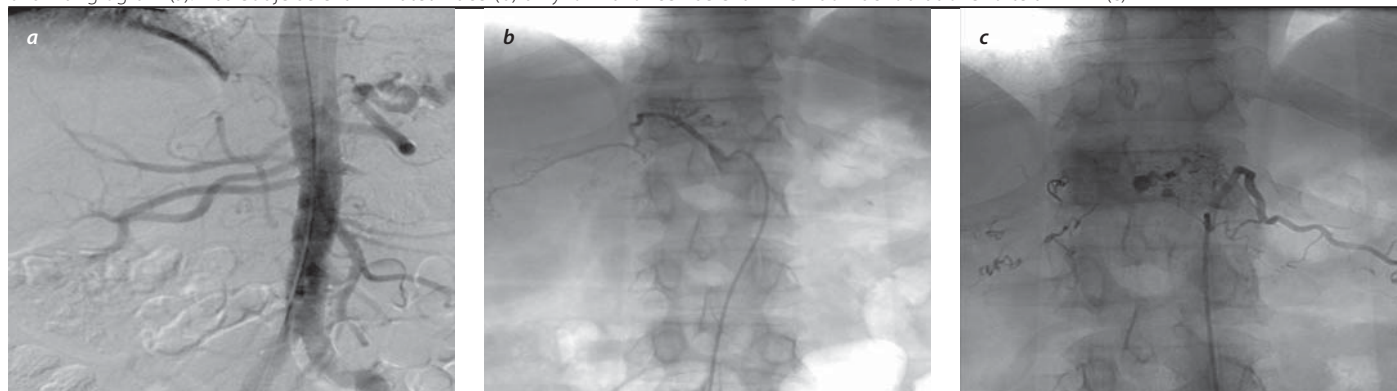
Obrázek 2. Příklad řešení symptomatické metastázy páteře otevřeným chirurgicko-ortopedickým výkonem. Symptomatická metastáza obratlového těla L2 řešena konvenční somatektomií obratlového těla L2, kdy obratlové tělo nahrazeno implantátem Synex a doplněno o zadní stabilizaci páteře, kdy přemostující osteosyntetické implantáty zakotveny do sousedních obratlových těl. Pooperační nález po spondylochirurgickém ošetření v rtg zobrazení (a), nález stejné stabilizace v MRI zobrazení (b) a v přehledném topografickém zobrazení (c)



Obrázek 3. Příklad nemocného, kdy při vyšetření pro bolesti páteře odhalen centrálně rostoucí karcinom solitární pravé ledviny s metastázami v oblasti obratlového těla Th 12 a v oblasti stropu levého acetabula. Nález centrálně rostoucí karcinom solitární pravé ledviny v koronární rekonstrukci při CT vyšetření (a). Topografické zobrazení dvou osteolytických metastáz v oblasti obratlového těla Th 12 a v oblasti stropu levého acetabula v předozadní projekci (b), oblast obratlového těla Th 12 v přehledném bočním topografickém zobrazení (c)



Obrázek 4. Selektivní embolizace metastázy karcinomu ledviny v oblasti obratlového těla Th 12 před vertebroplastikou. Vyšetření zahájeno přehlednou břišní angiografií (a). Následuje selektivní katetrizace (b) a výkon zakončen selektivní embolizací obratlového těla Th 12 (c)



Obrázek 5. Vertebroplastika Th 12 pro metastázu karcinomu ledviny v oblasti obratlového těla Th 12. Po provedené selektivní embolizaci následuje destrukce metastázy metodou radiofrekvenční ablace RFA (a) a výkon je zakončen aplikací kostního cementu (b) s obnovením statické stability obratlového těla Th 12, kdy celý výkon probíhá pod rtg skiaskopickou a pod CT navigací v lokální anestezii a analgosedaci (c)



je úloha chirurgické léčby skeletálních metastáz zřejmá.

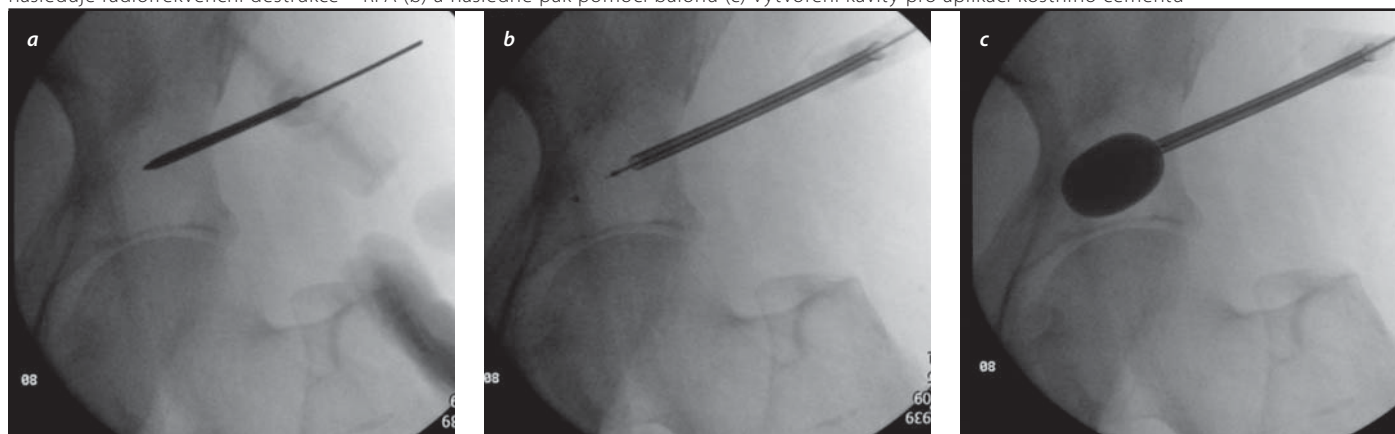
Vertebroplastika a cementoplastika kostních metastáz u karcinomu ledviny

Alternativou k výše popsané konvenční operační léčbě představují zobrazovací metoda-

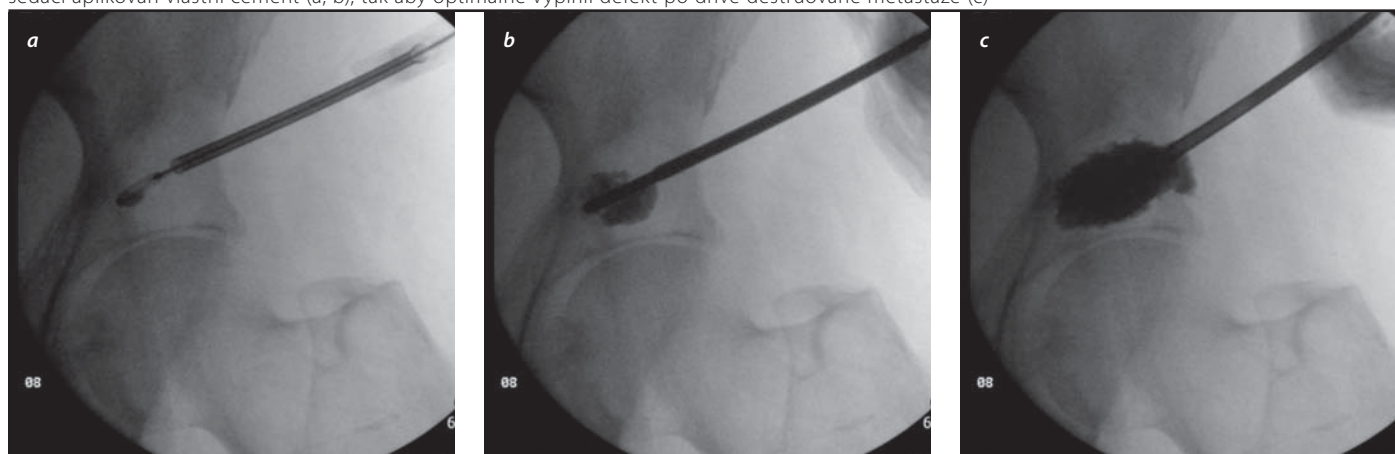
mi kontrolované miniinvazivní techniky. Zde se po úvodní embolizaci používá RFA doplněná o následnou cementoplastiku, která stabilizuje místo ve skeletu po předchozí destrukci nádorového ložiska. Posledně jmenovaná cementoplastika je další modalitou minimální invaze s aplikací nízkoviskózního kostního cementu perkutánně zavedenou jehlou přímo do destru-

ovaného skeletu postiženého nádorem. Jde o metodu vhodnou zejména u strukturálních osteolytických změn skeletu s proběhlou nebo hrozící patologickou frakturou (obratle, skeletu pánve atd.) (obrázek 3). Kromě stabilizačního efektu přímo aplikovaného cementu se na protinádorovém efektu podílí chemické složení a fyzikální tepelný efekt vznikající při tunutí

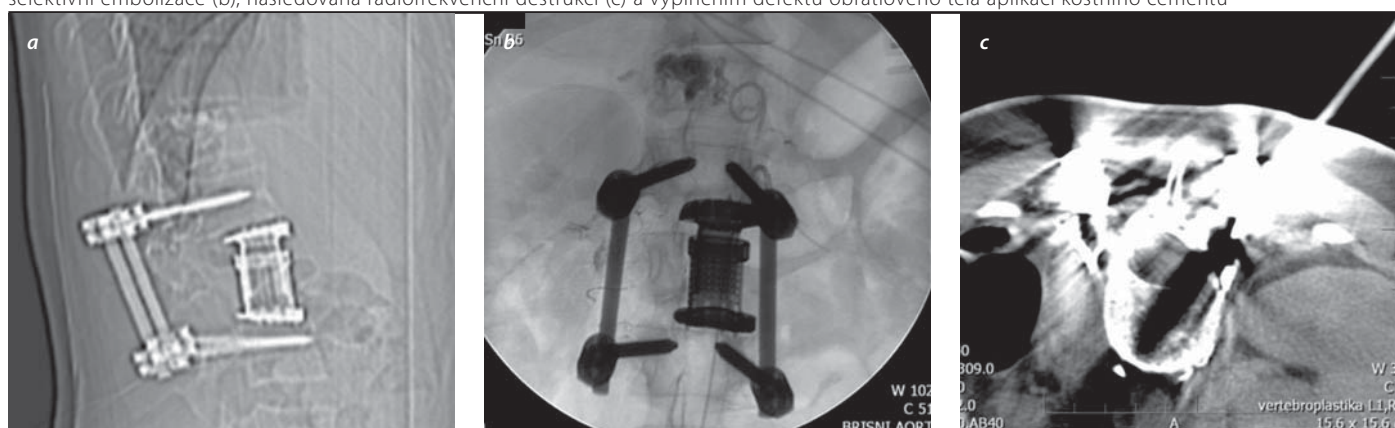
Obrázek 6. Cementoplastika osteolytické metastázy karcinomu ledviny v oblasti stropu levého acetabula 1. fáze. Při cementoplastice je opět po předchozí selektivní embolizaci provedena nejprve destrukce metastázy po perkutánním zavedení sondy do oblasti metastázy ve stropu levého acetabula (a), následuje radiofrekvenční destrukce – RFA (b) a následně pak pomocí balonu (c) vytvoření kavity pro aplikaci kostního cementu



Obrázek 7. Cementoplastika osteolytické metastázy karcinomu ledviny v oblasti stropu levého acetabula 2. fáze. Cementoplastika osteolytické metastázy karcinomu ledviny v oblasti stropu levého acetabula, kdy v rámci 2. fáze výkonu je pod rtg skiaskopickou a pod CT navigací v lokální anestezii a analgo-sedaci aplikován vlastní cement (a, b), tak aby optimálně vyplnil defekt po dříve destruované metastáze (c)



Obrázek 8. Příklad akcesorní perkutánní vertebroplastiky obratlového těla L1 u nemocné, která ve věku 35 let podstoupila v roce 2001 levostrannou cytoreduktivní nefrektomii pro karcinom ledviny a v témže roce somatektomii metastázy RCC postihující obratlové tělo se stabilizací páteře – náhrada obratlového těla implantátem Synex a zadní stabilizací L2–4. Následně v roce 2006 pro nové osteolytické ložisko doplněna perkutánní vertebroplastika L1. Akcesorní perkutánní vertebroplastika L1, která doplnila po 5 letech původní spondylochirurgickou stabilizaci (a). Výkon standardním postupem tj. nejprve selektivní embolizace (b), následovaná radiofrekvenční destrukcí (c) a vyplněním defektu obratlového těla aplikací kostního cementu



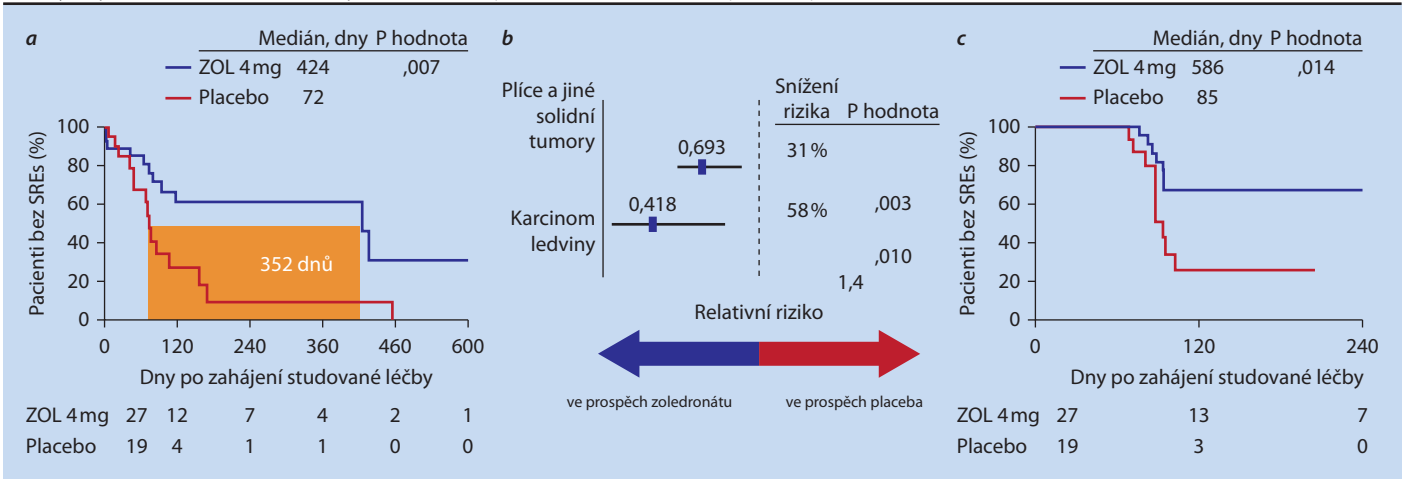
cementového akrylátového polymeru. Použití samotné RFA je preferováno u kostních změn bez narušení statiky s očekávaným ovlivněním průvodního algického syndromu.

Před provedením vlastní vertebroplastiky či cementoplastiky silně hypervaskularizovaných metastáz karcinomu ledviny je vhodné nejprve provést selektivní embolizaci. Tato tech-

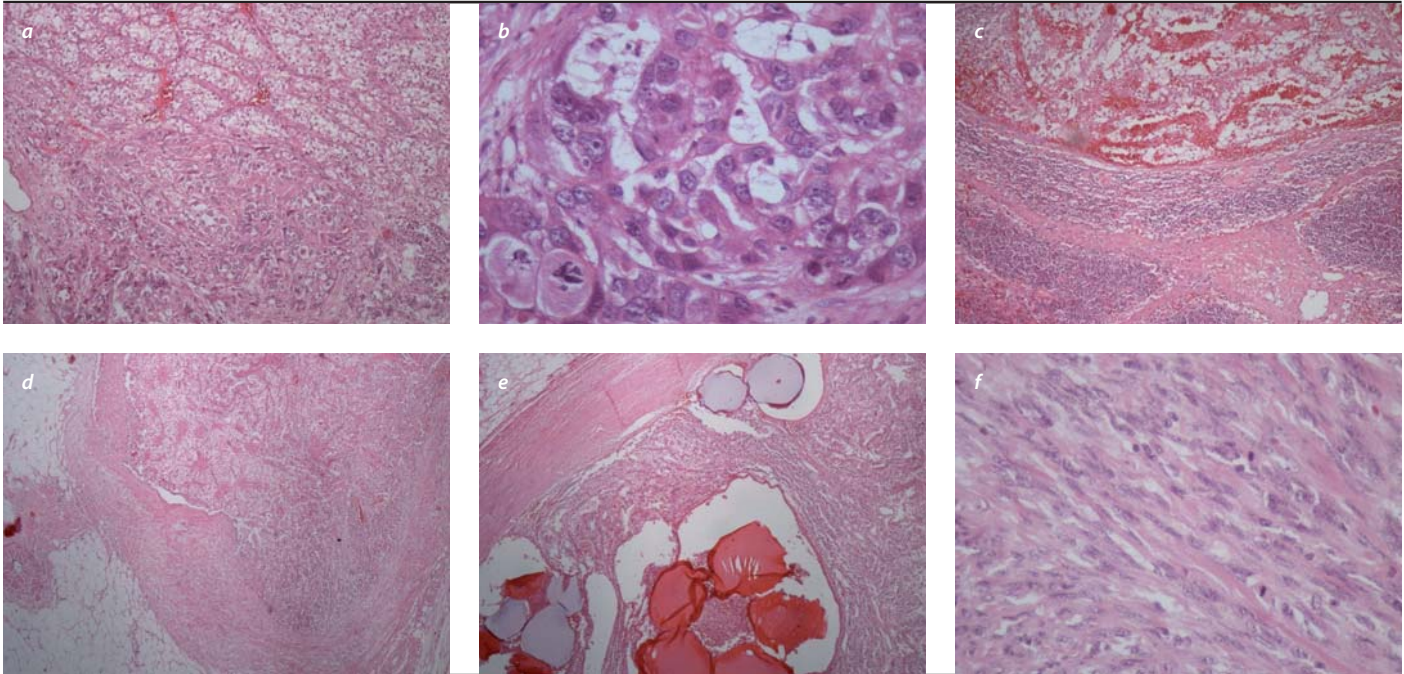
nika původně vycházela z angiografického endovaskulárního – katetrizačního přístupu dle Seldingera, který byl v 2. polovině 20. století nejprve užíván k diagnostickým účelům, eventuálně v urologii také k prvním centrálním embolizacím před plánovanou nefrektomií pro RCC. S rozvojem nových zobrazovacích vyšetřovacích metod např. digitální subtrakční

angiografie (DSA), se katetrizační angiografie k diagnostickým účelům již téměř nepoužívá. Katetrizační angiografie si však i díky rozvoji mikrokatetrizačního instrumentária a nových embolizačních materiálů (10, 37) zachovala určitý léčebný potenciál, který lze využít také u výše uvedených pacientů s RCC nevhodných k operačnímu řešení. Technika bývá označována

Graf 4. V posledních letech se novým zlatým standardem v prevenci a léčbě skeletálních komplikací (SRE) u nemocných s pokročilým karcinomem ledviny stal zoledronát. a: Zoledronat signifikantně oddaluje rozvoj první SRE u karcinomu ledviny. b: Zoledronat oproti placebu signifikantně snižuje riziko vzniku SREs u karcinomu ledviny. c: Zoledronat signifikantně prodlužuje dobu do progresu onemocnění u karcinomu ledviny. Při podání zoledronátu dochází ke statisticky významnému prodloužení doby do progresu onemocnění a oproti placebu dochází k signifikantnímu oddálení vzniku skeletálních komplikací o téměř jeden rok (352 dnů resp.). Jedná se o situaci s velmi příznivým efektem, která byla prokázána u řady dalších solidních tumorů. V případě karcinomu ledviny se jedná o snížení rizika rozvoje kostních komplikací dokonce o 58 %. Upraveno podle (30)



Obrázek 9. Histologický nález světlouněčného renálního karcinomu. a: Světlouněčný renální karcinom – jaderný grade dle Fuhrmanové. V horní polovině nález odpovídající 1. stupni s uniformními jádry nádorových buněk nepřesahujícími 10 µm s nenápadnými jádřky při zvětšení 400x. V dolní polovině pleomorfní jádra okolo 20 µm s nepravidelnými konturami a nápadnými jádřky (grade IV). Pro klasifikaci nádoru je vždy rozhodující oblast s nejvyšším jaderným gradingem, přestože může být objemově zcela minoritní. Je proto důležité každý nádor vyšetřit ve více řezech (barvení HE, zvětšení 100x). b: Detail jaderných změn 4. stupně, v levém dolním rohu mitózy (barvení HE, zvětšení 400x). c: Lymfatická uzlina s metastázou světlouněčného renálního karcinomu. V horní polovině lymfatická tkáň uzliny, v dolní polovině metastáza (barvení HE, zvětšení 100x). d: Světlouněčný renální karcinom – žilní invaze. Lumen cévy zcela vyplněno tumorózními hmotami (barvení HE, zvětšení 40x). e: Předoperační embolizace nádoru – v lumen cévy většího kalibru cizorodý embolizační materiál (okrouhlé šedavě modré a červenavé hmoty) zavzatý v nádorových hmotách světlouněčného renálního karcinomu, v levém horním rohu zachycena část stěny cévy s okolní tukovou tkání (barvení HE, zvětšení 40x). f: Sarkomatoidní karcinom – je z definice grade IV a může vzniknout transformací kterékoli varianty renálního karcinomu, kdy původní tumor již nemusí být při bioptickém vyšetření zachycen. Pro pacienta je více než určení původního histologického typu důležité exscesivním vyšetřením pánevníky vyloučit možnost sarkomatoidní varianty uroteliálního karcinomu. Na obrázku sarkomatoidní komponenta RCC karcinomu naznačené fascikulární úpravy z protažených vřetenitých buněk s dobře patrnou mitotickou aktivitou, karcinom imituje fibrosarkom či leiomyosarkom (barvení HE, zvětšení 400x)



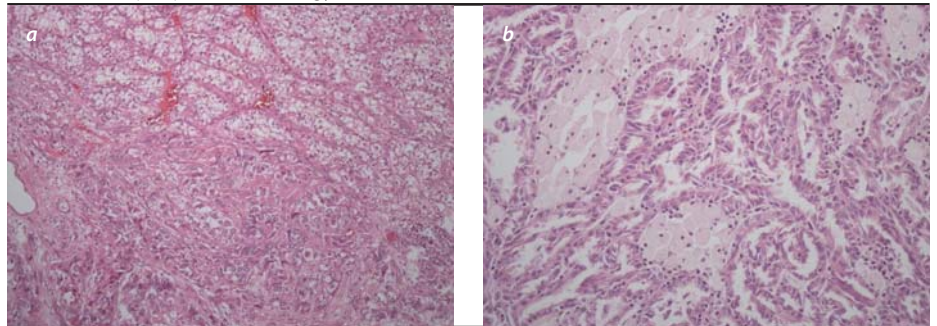
jako tzv. transkatetrizační angiografická embolizace – TAE (transcatheter angiographic embolization). Zejména se jedná o pacienty indikované k termoablaci, kde však již velikost ložiska přesahuje možnosti samotné lokální destrukce metody typu RFA. Předablační endovaskulární příprava na ledviněm nádoru je realizována u ložisek velikosti nad 5 cm obvykle den před RFA. Zahrnuje nejprve přehlednou břišní aortografii s dokumentací anatomie renálních arterií, eventuálně možných aberantních patologických přítoků, které jsou časté zejména u větších tumorů. Následně lze přes zavedené katetrizační pouzdro do přívodné arterie zavést cíleně mikrokátr a postoupit do jednotlivých větví přímo zásobujících tumor. Po průběžné ověřovací angiografii s detailní dokumentací angioarchitektury patologické vaskularizace lze následně přistoupit k aplikaci vybraného embolizačního materiálu. Nejčastěji používaným embolizačním materiálem jsou Trys-acryl

nevstřebatelné částice (přesně kalibrovaných průměrů od 40 do 1 200 mikrometrů). Výběr vhodných částic (embolosféry) je realizován dle angiografie tak, aby došlo k obturaci co nejperifernějších arteriol (selektivní embolizace) s minimalizací možné kolateralizace a tím k dosažení maximálního nekrotizačního účinku embolizace. Jsou-li na předembolizační angiografii patrné arterio-venózní (AV) zkraty, je nutno k jejich uzavěru použít metalické coily nebo kombinaci Lipiodol–Histoakryl, jinak by došlo při embolizaci pomocí drobnějších korpuskulárních embolů k jejich průchodu do plicního řečiště. Jiným nově se prosazujícím embolizačním materiálem jsou akrylátové částice předem nasycené cytostatikem. Je zde využíván efekt vyšší citlivosti ischemizované nádorové tkáně na účinek uvolňovaného cytostatika. Výsledná koncentrace cytostatika selektivně aplikované do nádorové tkáně je pak až 40x vyšší než po konvenční intravenózní aplikaci. Tato technika může být uplatněna například při ošetření jaterních metastáz (37). Výhodou katetrizační přípravy je rovněž kromě zvýšení dosahu termoablace eliminací tzv. „heat sink“ efektu z ochlazování termicky destruované tkáně zvýšeným proudem krve při obvykle hypervaskularizovaných tumorózních ložiscích RCC.

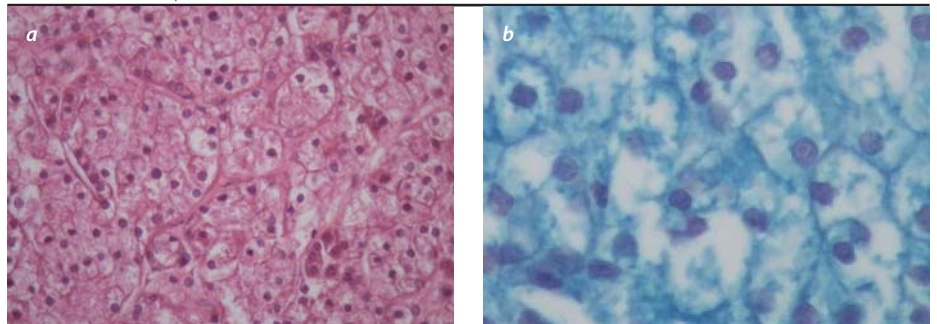
Dalším vítaným příznivým efektem embolizace je eliminace rizika významného krvácení z přímého centrálního nápisu nádoru termoablační jehlou. Velké nádory ledvin značně přesahující velikost 5 cm je zpravidla nutné embolizovat postupně v několika plánovaných katetrizačních výkonech s určitým časovým odstupem v závislosti na možném rozvoji postembolizačního syndromu. Teprve po takovéto řádné přípravě lze u velkých karcinomů přistoupit k finální destrukci pomocí RFA. Obdobně je postupováno při ošetření hypervaskularizovaných kostních metastáz, kdy je nejprve provedena selektivní embolizace, následuje radiofrekvenční destrukce metastázy a finálním krokem je vlastní vertebroplastika s aplikací kostního cementu a zajištěním statické stability (10).

Solitární metastázy by měly být aktivně léčeny chirurgicky, kdykoliv je to technicky možné (30). Vzhledem k tomu, že konvenční otevřené ortopedické výkony představují pro nemocné s metastatickým postižením skeletu mnohdy značnou chirurgickou zátěž, hledá se pro vhodné případy méně invazivní alternativní postup. Jednou z takových možností je ošetření skeletální metastázy metodou selektivní embolizace a radiofrekvenční ablace s následným vyplněním

Obrázek 10. Histologický nálezn papilárního renálního karcinomu. a: Papilární karcinom z renálních buněk 1. typu – nádorové papily kryty jednou vrstvou malých buněk s nenápadnou basofilní cytoplasmou, ložiskově ve stromatu papil pěníte makrofágy se světlou cytoplasmou, v jedné papile při levém horním rohu modravě zbarvená kalcifikace (barvení HE, zvětšení 200x). b: Papilární karcinom z renálních buněk 2. typu – tubulopapilárně uspořádaný nádor, nádorové buňky mají proti 1. typu objemnější spíše eozinofilní cytoplasmu a výraznější jaderné atypie, epitel je vyšší a často pseudostratifikovaný. Ve stromatu opět pěníte makrofágy (barvení HE, zvětšení 200x)



Obrázek 11. Histologický nálezn chromofobního renálního karcinomu. a: Chromofobní renální karcinom, klasická varianta – solidně rostoucí karcinom tvořený velkými polygonálními buňkami s transparentní jemně granulární cytoplasmou a prominentními buněčnými membránami, minoritní složka tvořena menšími eozinofilními buňkami (eozinofilní varianta tvořena výhradně tímto typem buněk) (barvení HE, zvětšení 400x). b: Chromofobní renální karcinom – diagnostická difúzní pozitivita barvení k průkazu koloidního železa podle Haleho (zvětšení 400x)



vzniklé kavity cementoplastikou (obrázky 6 a 7) případně vertebroplastikou v případě výkonu na páteři (39).

Kromě obvykle používaného perkutánního přístupu při těchto typech výkonů (40) byly již publikovány také další alternativní přístupy transorální cestou pro oblast krční páteře (41). Výkony je rovněž možné dle potřeby opakovat nebo kombinovat (obrázek 8) s klasickými otevřenými výkony, pokud se jeví vhodné v průběhu dalšího sledování (progrese onemocnění, nové ložisko atd.).

U nemocných s mRCC ohrožených skeletálními komplikacemi (SREs) při metastatickém postižení skeletu je v rámci komplexní léčby podobně jako u řady dalších solidních tumorů indikována léčba zoledronátem (Zometa®). Při podání zoledronátu u nemocných ohrožených SREs při mRCC dochází (graf 4) ke statisticky významnému prodloužení doby do progrese onemocnění a oproti placebo dochází k signifikantnímu oddálení vzniku skeletálních komplikací o téměř jeden rok (352 dnů resp.) (30). Jedná se o situaci s velmi příznivým efektem, která byla prokázána u řady dalších solidních tumorů (32). V případě karcinomu ledviny se jedná o sníže-

ní rizika rozvoje kostních komplikací dokonce o 58 %.

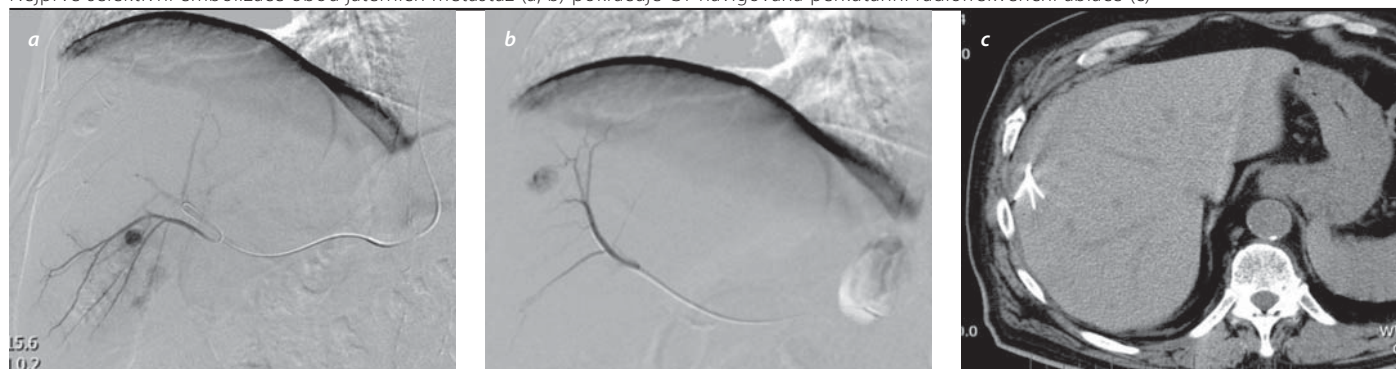
Histologické typy karcinomu ledviny a jejich komplexní léčby

Jak již bylo zmíněno v úvodu, je genetická a následně pak molekulárně patofyziologická odlišnost jednotlivých histologických typů karcinomu ledviny spojena do určité míry s jiným klinickým průběhem a také rozdílnou odpovědí na léčbu. Pokud bylo provedeno porovnání výsledků randomizované studie v rámci I. linie léčby metastazujícího RCC omezeno na pacienty, kteří po ukončení protokolu nedostali žádnou další léčbu, **celkové přežití bylo významně delší v rameni se sunitinibem** (193 pacientů) v porovnání s interferonem IFN (162 pacientů) – medián 28,1 měsíce vs. 14,1 měsíce; HR 0,647, 95 % CI 0,483–0,870, $p = 0,0033$ (48). V rámci I. linie léčby mRCC tedy sunitinib statisticky významně zlepšuje přežití nemocných s generalizovaným RCC. Také u dalších nových preparátů byl zaznamenán léčebný benefit, pokud se jednalo o světlobuněčný (dříve také konvenční) karcinom ledviny (obrázek 9). **Efektivita jednotlivých preparátů cílené biologické léčby**

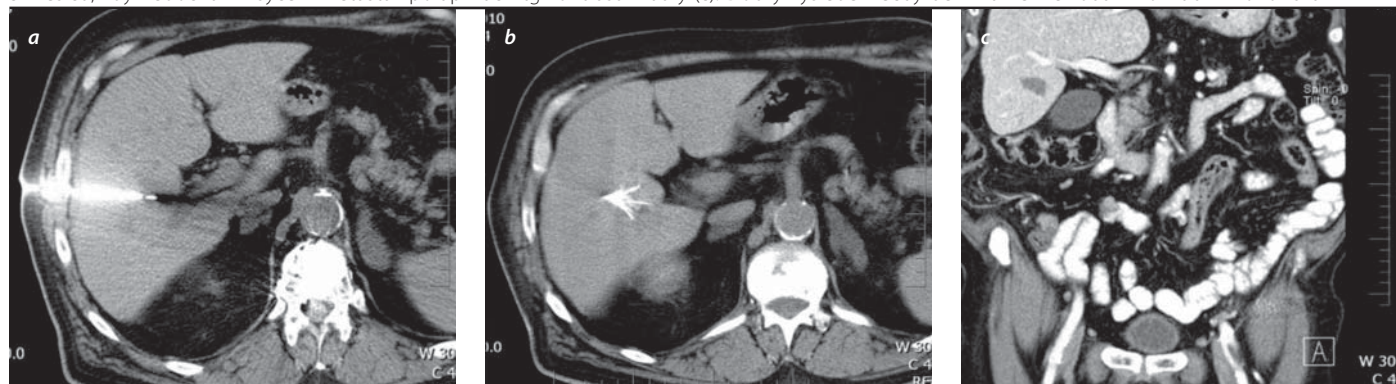
Obrázek 12. Jaterní metastázy karcinomu ledviny. Jaterní metastázy karcinomu ledviny jsou opět hypervaskularizované – koronární rekonstrukce (a) při CT vyšetření, sagitální rekonstrukce (b) a přehledná angiografie jater (c) v rámci miniinvazivního ošetření obou ložisek



Obrázek 13. Ošetření jaterních metastáz karcinomu ledviny miniinvazivním postupem – selektivní embolizace a radiofrekvenční ablace u stejného pacienta. Nejprve selektivní embolizace obou jaterních metastáz (a, b) pokračuje CT navigovaná perkutánní radiofrekvenční ablace (c)



Obrázek 14. Dokončení perkutánní radiofrekvenční ablace jaterních metastáz – nález z průběhu výkonu v CT rekonstrukci (a, b) a nález s odstupem 3 měsíců, kdy nedochází k syčení metastáz po aplikaci rtg kontrastní látky (c). Dobrý výsledek léčby bez známek reziduálního viabilního ložiska



vykazuje rozdílnou účinnost u jednotlivých histologických typů karcinomu ledviny, takže v tomto ohledu se histologické vyšetření stává ještě důležitějším a významně ovlivňuje další strategii léčby.

Otázkou bylo, zda se stejná efektivita týká také dalších typů karcinomu ledviny. Studie hodnotící efektivitu tj.: RR – objektivní odpověď (response rate), PFS – období bez progresu choroby (progression-free survival) a OS – doba přežití (overall survival) u sunitinibu a sorafenibu v 1. linii léčby u papilárního RCC (PRCC) (obrázek 10) a chromofobního RCC (ChRCC) (obrázek 11), zahrnovala celkem 53 nemocných, kdy PRCC mělo 41 (77 %) a ChRCC mělo 12 (23 %) nemocných. Celkově byl v souboru hodnocen RR, PFS a OS s výsledkem 10 %, 8,6 měsíců a 19,6 měsíců. Objektivní odpověď byla prokázána celkem u 5 nemocných a jednalo se o 2 případy

(4,8 %) s PRCC (oba pacienti léčeni sunitinibem) a o 3 (25 %) s ChRCC (2 nemocní léčeni sorafenibem a 1 léčen sunitinibem). Studie zhodnotila, že biologická léčba může prodloužit PFS u nemocných s PRCC a ChRCC, ale především u PRCC se jedná o menší efektivitu ve srovnání s konvenčním světlobuněčným RCC. Při porovnání efektivit u PRCC se jednalo u sunitinibu o PFS 11,9 měsíců a u sorafenibu 5,1 měsíců ($P < 0,001$) (21). Další studií analyzující vliv biologické léčby na jednotlivé subtypy karcinomu ledviny je studie hodnotící efektivitu temsirolimusu v rámci 1. linie léčby mRCC (20). Celkem 18 % z celkového počtu 626 nemocných mRCC a s nepříznivými charakteristikami a tedy špatnou prognózou, kteří dostávali v 1. linii léčby buď samotný IFN- α nebo temsirolimus nebo kombinaci obou – tj.: temsirolimus + IFN- α , mělo jiný než světlobuněčný karcinom. Celkem 75 % z této

podskupiny tvořili nemocní s papilárním PRCC, což odpovídá situaci, že PRCC je druhým nejčastějším typem RCC a tvoří v různých sestavách 10–15 % případů. U všech histologických typů byl zaznamenán příznivý efekt z léčby temsirolimusem a na rozdíl od předchozí studie, kde byl spíše sklon k menší efektivitě při léčbě sorafenibem a sunitinibem, byl při užití temsirolimusu sklon k většímu benefitu než u světlobuněčného RCC (42). Tento rozdílný výsledek podporuje teorii, že jednotlivé histologické typy RCC mohou být ovlivněny odlišnými způsoby molekulární léčby a další studie zřejmě upřesní optimální volbu cílené biologické léčby. Pro situace, kdy bude uvažováno o zahájení systémové léčby mRCC již neoadjuvantně před nefrektomií, tak kromě stanovení prognostických faktorů vyvstává otázka vhodnosti provedení biopsie a stanovení histologie ještě před volbou optimálního preparátu

systémové léčby. V současnosti se v rámci intervenčního ošetření našich pacientů snažíme o doplnění biopsie a stanovení histologického typu RCC také u nemocných, kde bylo rozhodnuto o podání biologické léčby, bez provedení předchozí cytoreduktivní nefrektomie.

Diskuze

Výše popsané miniinvasivní techniky, mezi které patří selektivní embolizace a radiofrekvenční ablace, lze samozřejmě kromě výše popsaných vertebroplastik a cementoplastik v rámci komplexní péče s úspěchem použít při ošetření vlastního primárního tumoru (v případě, že by operační cytoreduktivní nefrektomie byla pro nemocného příliš náročná) nebo pro ošetření dalších metastáz. Příkladem může být ošetření jaterních metastáz touto technikou (obrázek 12).

Závěr

Současné trendy spějí k individuálnímu přístupu k nemocným s generalizovaným karcinomem ledviny. Základem je systémová léčba s použitím režimů cílené biologické léčby. Kromě konvenčních způsobů lokální léčby metastáz (chirurgická resekce) je vhodné uplatňovat v rámci komplexního multioborového přístupu nové miniinvasivní techniky. Mezi tyto postupy patří selektivní embolizace a radiofrekvenční ablace. U nemocných s kostními metastázami se kromě standardní aplikace zoledronátu stále více uplatňují perkutánní cementoplastiky a vertebroplastiky, které jsou bezpečným a efektivním způsobem ošetření kostních metastáz a je možné je vhodně kombinovat s konvenčními operačními výkony. Se zdokonalujícími se technologiemi pro miniintervenční techniky lze očekávat další rozvoj a širší uplatnění těchto postupů.

Literatura

- Dušek L, Pavlík T, Koptíková J, Mužík J, Májek O, Abrahámová J, Vyzula R, Finek J, Študent V, Babjuk M. Nový informační systém umožňuje predikce epidemiologické a léčebné zátěže u urologických malignit v České republice. *Ces Urol* 2009; 13(1): 99–100.
- GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base, Lyon IARC 2002.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. eds (2007). Cancer incidence in Five Continents. Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon, IARC.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, a kol. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2010. 6. 20]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007].
- National Cancer Institute. US Estimated Prevalence Counts on 1/1/2000. Available at http://canques.seer.cancer.gov/cgi-bin/cq_submit?dir=prev2000&d.
- Novotvary v České republice. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. 2009. (cit. 24. 6. 2010) Dostupné z: – ÚZIS ČR (Institute of health information and statistics of the Czech republic – IHIS CR) <http://www.uzis.cz/>.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
- SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. NCI. 2007. (November 2007 SEER data submission. Available from URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_merged/sect_01_overview.pdf and http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_merged/sect_11_kidney_pelvis.pdf).
- Abou El, Fettouh H, Cherullo EE, El-Jack M, et al. Sporadic renal cell carcinoma in young adults: presentation, treatment, and outcome. *Urology* 2002; 60: 806–810.
- Kolombo I, Hanuš T, Odrážka K, et al. Karcinom ledviny. *Mladá Fronta* – Aeskulap Praha, 2010: 1–279.
- Babjuk M, Matoušková M, Finek J, et al. Zhoubné nádory ledvinového parenchymu dospělého věku. In: Konsenzuální doporučené postupy v uroonkologii. Praha: Galén, 2009: 55–62.
- Gronka L, Poršová M, Kolombo I, Poněšický J, Porš J, et al. Karcinom ledviny – současné trendy. *Urolog. pro praxi* 2008; 9(3): 120–127.
- Hora M, Eret V, Ferda J, Chudáček Z, Mírka H, Hes O, Úrge T, Klečka J. Novinky v diagnostice a chirurgické léčbě nádorů ledvin. *Ces Urol* 2009; 13(1): 21–23.
- Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Uro* 2010; 7(5): 277–285.
- Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2008; 8(6): 779–790.
- Kolombo I, Těbný M, Černohorský S, a kol. Laparoskopické roboticky asistované operace ledvin. *Endoskopie* 2008; 17: 35–42.
- Kolombo I, Těbný M, Černohorský S, et al. Robotic surgery in urology. *New EU Magazine of Medicine* 2008; 2: 84–93.
- Ljunberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Mersenburg AS, Mulders PFA, Patard J-J, Sinescu IC. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, EAU, Update 2009. www.uroweb.org.
- Kolombo I, Poněšický J, Poršová M, Pabišta R, Porš J, et al. Pokročilý karcinom ledviny – současné trendy terapie (1. část). *Urolog. pro Praxi* 2009; 10(3): 182–189.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.
- Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Zhou M, Rini BI, Bukowski RM, Escudier B. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 127–131.
- Kolombo I, Poněšický J, Poršová M, Pabišta R, Porš J, et al. Pokročilý karcinom ledviny – současné trendy terapie (2. část). *Urolog. pro Praxi* 2009; 10(4): 218–230.
- Petruželka L. Nové možnosti systémové léčby karcinomu ledviny. *Remedia* 2008; 18 (1): 35–45.
- Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyle M, et al. Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. *Br J Cancer* 2009; 101: 238–243.
- Babjuk M. Přínos operační léčby u nemocných s generalizovanými nádory ledvin v éře cílené biologické léčby. *Ces Urol* 2009; 13(1): 108–109.
- Barocas DA, Chang SS. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of targeted therapy. *AUA News* 2008; 13(10): 1–6.
- Demografická ročenka ČR. Balance obyvatelstva a analytické ukazatele. (cit. 24. 6. 2010) Dostupné z: <http://www.czso.cz/>.
- 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.
- 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.
- Ruutu M, Bono P, Taari K. Resection of renal cell cancer metastases: Where do we stand in 2008? *Eur Urol Suppl* 2008; 7(5): 436–442.
- Jarolím J, Abrahámová J, Buncová M, Foldyna M, Kolombo I, Matoušková M, Mechl Z, Repko M. Kostní metastázy. Program urologie a onkologie Elektronické Univerzity. 2007. www.euni.cz.
- Kolombo I, Hanuš T, Kolombová J. Možnosti laboratorní diagnostiky metabolických změn skeletu. *ČAS LÉK ČES* 2005; 3: 162–167.
- Klener P. Kostní metastázy. Patogeneze, diagnostika a léčba. *Klin Okol* 2004; 17: 29–32.
- Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, et al. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 1794–1801.
- Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 431: 187–192.
- Kolombo I, Kříž R, Janoušková L, Poněšický J, Beňo P, Těbný M, Černohorský S, Bartůněk M, Tobiáš 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.
- Válek V, Kala Z, Kiss I. Maligní ložiskové procesy jater – teoretické předpoklady perkutánní a regionální léčby. In: Válek V, Kala Z, Kiss I. Maligní ložiskové procesy jater – diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod. Praha: Grada Publishing, 2006: 345–355.
- Schaefer O, Lohrmann C, Markmiller M, Uhrmeister P, Langer M. Technical innovation. Combined treatment of a spinal metastasis with radiofrequency heat ablation and vertebroplasty. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(4): 1075–1077.
- Hentschel SJ, Rhines LD, Shah HN, Burton AW, Mendel E. Percutaneous vertebroplasty in vertebra plana secondary to metastasis. *J Spinal Disord Tech* 2004; 17(6): 554–557.
- Sachs DC, Inamasu J, Mendel EE, Guiot BH. Transoral vertebroplasty for renal cell metastasis involving the axis: case report. *Spine* 2006; 31(24): E925–928.
- Dutcher JP, Szczylik C, Tannir N, et al. Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) (meeting abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25: 5033.
- Gudbjartsson T, Jonasdottir TJ, Thoroddsen A, Einarson GV, Jonasdottir GM, Kristjansson K, et al. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in the majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2002; 100: 476–479.
- Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, Schmidt LS, Neckers L, Bottaro DP, Srinivasan R. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Ann Rev Med* 2010; 61: 329–343.

Článek přijat redakcí: 11. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 29. 3. 2011

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU
Centrum robotické chirurgie a urologie
Nemocnice Na Homolce Praha
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
kolomboi@seznam.cz

