

Algoritmus léčby metastatického karcinomu ledviny

MUDr. Hana Študentová

Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

Terapie metastatického renálního karcinomu zažila v posledních letech velkou proměnu díky vývoji cílené léčby, jejíž použití se stalo standardem v léčebných postupech tohoto závažného onemocnění. V současné době se v klinické praxi používají dvě skupiny léků: inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a jeho receptoru (VEGFR), druhou skupinu tvoří inhibitory mTOR. Účinnost jednotlivých cílených molekul byla ověřena v klinických studiích, mají své indikace a je znám profil jejich nežádoucích účinků. Součástí léčebné strategie zůstává, je-li indikována, cytoredukční nefrektomie.

Klíčová slova: renální karcinom, cytoredukční nefrektomie, cílená léčba, anti-VEGF terapie, mTOR inhibitory.

Treatment algorithm in metastatic renal cell carcinoma

Development of targeted therapy has entirely changed the treatment strategy of metastatic renal cell carcinoma since targeted therapy has become the standard of care in this setting. Currently, there are two major groups of targeted agents: vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors and inhibitors of VEGF receptor (VEGFR), the latter group consists of mTOR inhibitors. Their efficacy was confirmed in clinical trials resulting in their approval in clinical practise with well-defined indications and safety profile. The cytoreductive nephrectomy remains an important part of the treatment strategy, if clinically indicated.

Key words: renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, targeted therapy, anti-VEGF therapy, mTOR inhibitors.

Urol. praxi, 2011; 12(3): 152–157

Úvod

Incidence zhoubných nádorů ledvin v České republice činila podle nejnovějších údajů z roku 2007 27/100 000 obyvatel, což představuje nejvyšší incidenci na světě. Onemocnění obvykle postihuje nemocné ve věku 50–70 let, s převahou u mužů. Mezi hlavní rizikové faktory patří pozitivní rodinná anamnéza pro renální karcinom (renal cell carcinoma – RCC), ale také faktory související s životním stylem jako kouření, obezita a hypertenze.

Patogeneze RCC je spjata s řadou molekulárních mechanismů, a to především se signálními drahami VHL (von Hippel-Lindau)/HIF (hypoxií indukovaným faktorem) a dráhou mTOR (mammalian target of rapamycin). Inaktivace VHL genu u sporadických i dědičných RCC vede ke zvýšení hladiny HIF, který má funkci transkripčního faktoru, což má za následek zvýšenou expresi genů, hrajících důležitou roli v buněčném růstu a angiogenezi, např. genů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a destičkový růstový faktor (PDGF). Dráha PI3K-Akt-mTOR zase reguluje buněčný růst, proliferaci a rovněž ovlivňuje dráhu HIF (1). Angiogeneze významně souvisí se vznikem RCC a jeho progresí. Znalost těchto drah je důležitá pro porozumění mechanismů účinku cílené léčby (nazývané rovněž biologická léčba), která v současné době představuje doménu onkologické terapie metastatického renálního karcinomu (mRCC). Navzdory pokrokům v dia-

gnostice je 25–30 % pacientů diagnostikováno ve stadiu IV, tedy s již přítomnými metastázami, a dalších 30 % nemocných po radikální chirurgické resekci zrelabuje během následujících let, metastázy nejčastěji postihují plíce, uzliny, kosti, játra, CNS, ale RCC může metastazovat prakticky kamkoliv. Metastatický RCC má velmi špatnou prognózu. Pětileté přežití u metastatických nádorů je méně než 10 %.

WHO klasifikace z roku 2004, vytvořená na základě odlišných histologických a genetických znaků, rozlišuje řadu klinickopatologických subtypů: renální karcinom světlobuněčný, multilokulární, papilární, chromofóbní a vzácné nádory ze sběrných tubulů či renální medulární karcinom, přičemž jednotlivé subtypy se liší nejen svou histogenezi, ale především biologickým chováním a prognózou. Nejčastějším histologickým typem v dospělosti je světlobuněčný karcinom (70–75 % všech RCC) (2). Prognóza pacientů souvisí také se stadiem onemocnění – velikost nádoru, postižení uzlin a přítomnost vzdálených metastáz – TNM klasifikace (nejnovější 7. vydání z roku 2009, česká verze z roku 2011). Nová verze se od dosud v praxi používané verze z roku 2004 liší rozdělením stadia T2 podle velikosti nádoru na T2a (nádor větší než 7 cm, ne však více než 10 cm) a T2b stadium (nádor větší než 10 cm, omezen na ledvinu). V případě postižení stejnostranné nadledviny se již podle nové TNM klasifikace nejedná o stadium T3, ale stadium

T4. Neméně důležitým faktorem je histologický grading (podle Fuhrmannové G1–G4).

Léčba metastatického karcinomu ledviny

V léčebné strategii je důležitý multidisciplinární přístup a spolupráce především onkologa a urologa. Součástí léčebného schématu je jak postup lokoregionální (chirurgie, radioterapie), tak systémová léčba (imunoterapie, cílená léčba). Při rozhodování o léčebném postupu je nezbytné znát rozsah onemocnění (TNM klasifikace), histologii, celkový zdravotní stav nemocného včetně komorbidit. V klinické praxi je pro volbu systémové terapie mRCC zásadní stratifikace pacientů podle kritérií Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), která se v současné době používají v modifikované podobě (tabulka 1). Tato kritéria rozděluje pacienty na základě přítomnosti rizikových faktorů (hladina hemoglobinu, LDH, sérové kalcium, Karnofského skóre, interval od diagnózy do zahájení systémové léčby, počet metastaticky postižených lokalit) do 3 prognostických skupin, a to na pacienty s dobrou, střední a špatnou prognózou.

Chirurgická léčba

Odstranění primárního nádoru, neboli cytoredukční nefrektomie, je součástí léčebného schématu pacientů s mRCC, což je postup

u jiných solidních nádorů zcela výjimečný. Otázkou zůstává, které pacienty ještě operovat, aby z operace profitovali. Chirurgický výkon není bez rizik, je zatížen významnou morbiditou i mortalitou, rovněž pooperační období a nutná rekonvalescence znamenají odklad zahájení systémové léčby a tedy riziko progresu onemocnění. Dvě prospektivní, randomizované klinické studie jednoznačně prokázaly prodloužení přežití u pacientů po nefrektomii, následovanou terapií cytokiny. Na druhou stranu dosud nemáme data, která by potvrdila stejný benefit u pacientů léčených v nové éře cílené terapie (3). Cytoredukční nefrektomie by proto měla být indikována individuálně především s ohledem na rozsah onemocnění a celkový stav nemocného (ECOG 0–1), při možnosti resekce více jak 75 % celkového objemu tumoru, při absenci mozkových a jaterních metastáz či sarkomatoidního charakteru nádoru (4). O paliativní nefrektomii uvažujeme v případě závažného jinak neztížitelného krvácení, jiným léčebným postupem by v tomto případě mohla být selektivní embolizace renální arterie resp. jejích větví. Lokoregionální recidiva se může objevit po parciálních (0–6 %) i radikálních nefrektomiích (< 5 %). V případě operability je jednoznačně indikována resekce, protože kompletní radikální nefrektomie je v současné době jediným kurativním řešením. Pokud nedosáhneme trvalé remise, výkon je stále pro pacienta přínosem ve smyslu významného prodloužení dlouhodobého přežití. Co se léčebného postupu jednotlivých metastáz týče, je v případě solitární metastázy či omezeného počtu metastáz, které je možno chirurgicky odstranit, indikována jejich resekce (4, 5). Tento postup se doporučuje při postižení v maximálně dvou orgánových lokalizacích a nejčastěji je indikován v případě metastatického postižení plic.

Radioterapie

Radioterapie se uplatňuje zejména u symptomatických nemocných s neresekovatelným postižením skeletu a CNS. V případě postižení kostí může poskytnout signifikantní úlevu symptomů a zmírnění bolestí.

Embolizace

U polymorbidních pacientů nebo nemocných s neresekabilním onemocněním komplikovaným neztížitelným krvácením nebo bolestí je indikována vaskulární intervence v podobě embolizace renálních cév. Embolizace se také doporučuje před resekci hypervaskularizovaných kostních, nejčastěji páteřních metastáz,

Tabulka 1. Modifikovaná MSKCC kritéria pro metastatický renální karcinom

LDH	> 1,5násobek horní hranice normy
Hemoglobin	< dolní hranice normy
Sérové kalcium	> 2,5 mmol/l
Karnofského index	< 80
2 a více postižených orgánů	
Interval	< 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
Dobrá prognóza	0 rizikový faktor, medián celkového přežití 20 měsíců
Střední prognóza	1–2 rizikové faktory, medián přežití 10 měsíců
Špatná prognóza	3 a více rizikových faktorů, medián přežití 4 měsíce

jako prevence krevních ztrát. Embolizace může také ulevit symptomům u vybraných pacientů s bolestivými kostními nebo paravertebrálními metastázami (5).

Systémová léčba

Metastatický karcinom ledviny zůstává stále nevléčitelným onemocněním, proto je hlavním cílem systémové léčby prodloužení délky života. Imunoterapie pomocí cytokinů byla donedávna jedinou metodou systémové léčby používanou v této indikaci. Avšak nedávné poznatky v molekulární biologii RCC umožnily vývoj molekul, které na rozdíl od cytokinů cílí na konkrétní struktury, hrající významnou úlohu v nádorové angiogenezi, která je při vzniku a progresi RCC klíčová.

Imunoterapie

Cytokiny v monoterapii jako interferon alfa, nízkodávkovaný interleukin-2 (IL-2) nebo jejich kombinace dosahují nízké léčebné odpovědi (6–15 %). Cílená terapie v podobě sunitinibu, bevacizumabu s interferonem alfa a temsirolimu jednoznačně prokázala zlepšení léčebných odpovědí i prodloužení celkového přežití v porovnání s interferonem alfa v monoterapii. Podle doporučení České onkologické společnosti přesto zůstávají cytokiny metodou volby v první linii léčby u některých nemocných s mRCC se světlobuněčnou histologií a dobrou prognózou dle MSKCC. Hlavním důvodem je patrně poněkud komplikovaný systém úhrady cílené léčby v ČR. Většina autorů se však shoduje v tom, že léčba interferonem alfa nebo nízkodávkovaným IL-2 již není nejlepší dostupnou možností (6). Na druhou stranu léčba vysokodávkovaným IL-2 je schopna u malé podskupiny pacientů navodit dlouhotrvající kompletní odpověď, což je u cílené terapie extrémně vzácné. S ohledem na tuto skutečnost zůstává vysokodávkovaný IL-2, navzdory komplikacím, které s sebou tato léčba přináší, léčebnou možností v první linii léčby nemocných se světlobuněčnou histologií

a dobrou prognózou dle doporučení evropské i americké onkologické společnosti, v ČR není tato léčba zavedena.

Cílená léčba

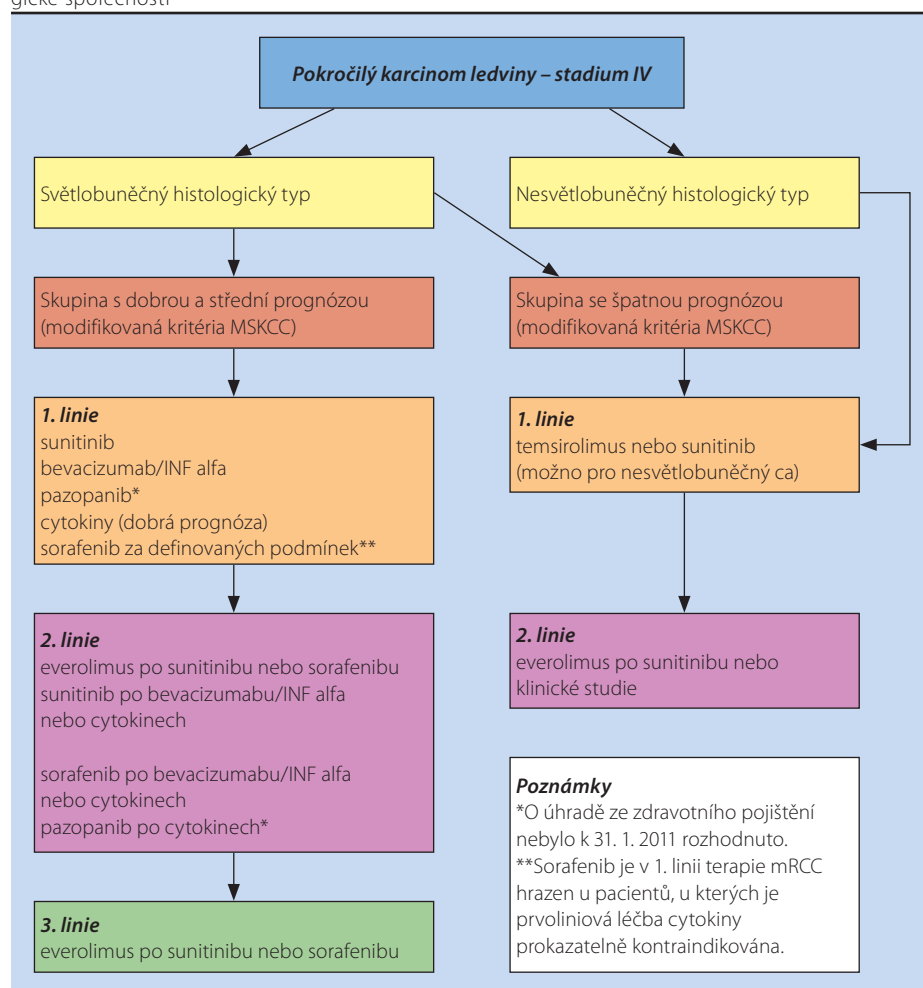
Podstatou a také úspěchem cílené léčby je porozumění molekulárním mechanismům, které vedou ke kancerogenezi. Potencionálním terapeutickým cílem jsou dráhy, které regulují buněčný růst, proliferaci a angiogenezi. Na podkladě pozitivních výsledků studií fáze III bylo americkými i evropskými úřady registrováno několik preparátů cílené léčby určených k terapii mRCC. V současné době se v klinické praxi používají dvě skupiny léků: inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a receptoru pro VEGF (VEGFR), druhou skupinu tvoří inhibitory mTOR. V obou případech se jedná především o inhibici nádorové angiogeneze.

Anti-VEGF terapie

Inhibice VEGF vede k regresi nádorové mikrovaskulatury, normalizaci přežívající vaskulatury a inhibici růstu nových cév (7). Hlavním představitelem inhibitorů VEGF je bevacizumab. Druhou skupinou jsou tyrozín-kinázové inhibitory (TKI), kam patří sunitinib, sorafenib a pazopanib. Jedná se o preparáty, které inhibují tyrozín-kinázovou aktivitu vnitřní domény receptoru pro VEGF či receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGF), čímž působí blokádu signální transdukce. Inhibicí receptorů přítomných na nádorových buňkách způsobují přímou inhibici jejich proliferace, inhibicí receptorů na endoteliích či pericytech inhibují angiogenezi. Působí tedy duálním mechanismem.

Bevacizumab (Avastin, Roche) je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF. Bevacizumab je indikován v první linii léčby mRCC v kombinaci s interferonem alfa pro pacienty s dobrou a střední prognózou. V této indikaci je bevacizumab podáván v dávce 10 mg/kg v intravenózní infuzi každých 14 dní, interferon alfa se aplikuje subkutánně, souběžně

Tabulka 2. Algoritmus léčby metastatického renálního karcinomu dle doporučení České onkologické společnosti



s bevacizumabem v dávce 3–10 MU třikrát týdně (4, 5). Léčba je výhodná dobrou tolerancí, jako nejčastější nežádoucí účinky se uvádí únava, slabost a neutropenie, které lze přičíst na vrub interferonu alfa, dále pak hypertenze a proteinurie související s terapií bevacizumabem. Méně častými nežádoucími účinky jsou trombembolické příhody, kardiovaskulární ischemické příhody, porucha hojení ran a gastrointestinální perforace (8). Bylo prokázáno, že redukcí dávky interferonu alfa na 3 MU subkutánně třikrát týdně byla zachována srovnatelná účinnost léčebného režimu, přičemž jeho tolerance se významně zvýšila (9).

Sunitinib (Sutent, Pfizer) je multikinázový inhibitor, který je registrován pro první linii léčby pacientů s dobrou a střední prognózou v souladu se zahraničními doporučeními (NCCN, ESMO, EAU). Česká onkologická společnost uvádí rovněž možnost podání sunitinibu u pacientů ve druhé linii po selhání prvoliniové léčby nebo u nemocných se špatnou prognózou či nesvětlobuněčnou histologií, ovšem tato data nejsou jednoznačně podložena výsledky z randomizovaných studií, tak jak je tomu např. u evero-

limu či temsirolimu. Užívá se perorálně v dávce 50 mg/den kontinuálně po dobu 28 dní, následovaných 14denní pauzou (4, 5). Sunitinib může být značně toxický, jeho léčba vyžaduje pravidelné klinické i laboratorní kontroly. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hypertenze, únava, průjem a palmo-plantární syndrom (10).

Sorafenib (Nexavar, Bayer) je rovněž multikinázový inhibitor, který je podle zahraničních doporučených léčebných postupů (NCCN, ESMO, EAU) indikován výhradně ve 2. linii léčby po selhání terapie cytokiny. V doporučeních České onkologické společnosti je uvedena navíc indikace v první linii při splnění podmínek jednoznačné kontraindikace cytokinů, ale také ve druhé linii, kdy kromě indikace po selhání cytokinů je uvedeno i po selhání kombinace bevacizumabu s INF alfa, data potvrzující účinnost v těchto indikacích však chybí. Sorafenib se užívá perorálně v dávce 400 mg dvakrát denně. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří exantém, průjem, palmo-plantární syndrom a hypertenze (11).

Pazopanib (Votrient, GlaxoSmithKline) je dalším multikinázovým inhibitorem, který je registrován pro terapii mRCC v první linii léčby

u nemocných s dobrou a střední prognózou a dále po selhání terapie cytokiny (4, 5). V ČR není zatím běžně dostupný, jelikož nebyla dosud schválena jeho úhrada ze zdravotního pojištění. Pazopanib se užívá perorálně v dávce 800 mg jednou denně. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hypertenze, průjem, nevolnost a únava. Méně často se objevuje hepatotoxicita (12). Podle dostupných dat má příznivější bezpečnostní profil než ostatní tyrozín-kinázové inhibitory.

Inhibitory mTOR

Blokáda přenosu signálu na úrovni dráhy PI3-Akt-mTOR je dalším účinným mechanismem v terapii mRCC, přičemž dochází jak k inhibici proliferace nádorových buněk, tak k blokádě angiogeneze. V současné době jsou dostupné dva preparáty – everolimus a temsirolimus.

Everolimus (Afinitor, Novartis) je selektivním inhibitorem serin-threoninové kinázy mTOR. Je indikován v druhé a vyšších liniích u pacientů progredujících na TKI. Je také jediným dostupným preparátem, jehož účinnost je u pacientů rezistentních na TKI potvrzena v randomizované studii. Užívá se perorálně, doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Z nežádoucích účinků se nejčastěji objevuje anémie, mukosida a imunosuprese, méně často pneumonitida (13).

Temsirolimus (Torisel, Pfizer) je dalším schváleným inhibitorem mTOR. Je indikován v první linii léčby mRCC pacientů se špatnou prognózou či pacientů s nádorem nesvětlobuněčné histologie (4, 5). Podává se v intravenózní infuzi v dávce 25 mg jednou týdně, vzhledem k riziku alergické infuzní reakce se doporučuje před podáním infuze premedikace antihistaminiky. Mezi časté nežádoucí účinky patří metabolické poruchy jako hyperglykémie, porucha glukózové tolerance, hypercholesterolémie, ale také pneumonitida, kožní reakce a imunosuprese (14).

Závěr

Cílená léčba způsobila zásadní obrát v terapii mRCC posledních let. Umožňuje onkologům léčit mRCC několika liniemi léčby, což bylo ještě před 5 lety zcela nereálné. Další výzkum je potřeba zejména s ohledem na zvýšení účinnosti léčby využitím kombinací těchto léků či jejich sekvenčním použitím, přičemž podle dosud dostupných dat se jeví sekvence jako výhodnější postup. Otázkou však nadále zůstává, která sekvence léčby je pro pacienty s mRCC optimální. V současné době probíhá řada klinických studií, které se touto problematikou zabývají. V klinických studiích se také zkouší nové látky, fungující zcela odlišným mechanismem účinku (např. inhi-

bitory proteasomu, inhibitory histonedeacetyláz), ale také látky, jejichž mechanismus účinku je obdobný jako např. axitinib, což je další tyrosin-kinázový inhibitor s velmi slibnou účinností, který je zatím dostupný pouze v klinických studiích. Aktuální informace o léčbě mRCC jsou k dispozici na stránkách České onkologické společnosti (www.linkos.cz). Cílená terapie je v ČR dostupná v komplexních onkologických centrech (KOC), která je možno kontaktovat a předat pacienta do jejich péče. Nemocným je rovněž možné nabídnout nejmodernější dostupnou léčbu prostřednictvím účasti v klinických studiích, jejichž seznam je zveřejněn na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). I tato léčba je často k dispozici právě v KOC.

Literatura

1. Maher E. Molecular mechanisms. In: Escudier B, Gore M (editors). Renal cell carcinoma. A handbook. London: Class Publishing, 2010: 16–29.
2. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, et al. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. Hum Pathol 2009; 40: 10–29.
3. Weikert S, Miller K. Surgery. In: Escudier B, Gore M (editors). Renal cell carcinoma. A handbook. London: Class Publishing, 2010: 16–29.
4. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění, 12. vydání [online]. Brno 2011.
5. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU Guidelines On Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. Eur Urol 2010; 58: 398–406.
6. Büchler T. Léčba generalizovaného karcinomu ledviny podle doporučení České onkologické společnosti. Farmakoterapie, 2010; 5: 535–539.
7. Tobelem G. VEGF: a key therapeutic target for the treatment of cancer-insights into its role and pharmacological inhibition. Target Oncol 2007; 2: 153–164.
8. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 370: 103–111.
9. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 2008; 9: 1470–1476.
10. 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.
11. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma: N Engl J Med 2007; 356: 125–134.
12. 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.
13. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372: 449–456.
14. 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.

Článek přijat redakcí: 7. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2011

MUDr. Hana Študentová

Onkologická klinika,
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
hanastudentova@email.cz



Komentář ke článku dr. Študentové „Algoritmus léčby metastatického karcinomu ledviny“

Urol. Praxi, 2011; 12(3): 152–157.

Léčba metastatického renálního karcinomu (mRK) tvoří podstatnou součást každodenní uroonkologické praxe v České republice (ČR). Dovolím si znovu podotknout, že incidence RK v ČR je bohužel nejvyšší na světě (v roce 2007 byla 34,6 mužů a 19,6 žen na 100 000 obyvatel/rok), v rámci ČR dominuje vysoká incidence v Plzeňském a Jihočeském kraji, bohužel příčiny jsou zatím nejasné. Pokud porovnáme průměrný meziroční nárůst incidence v ČR a ve světě za poslední roky, zjistíme, že u nás je 3× vyšší (6 % vs. 2 %). Toto jsou hlavní důvody pro onkology a urology, proč se fokusovat na léčbu RK včetně metastatického. Již v době diagnózy RK má třetina pacientů přítomné metastázy a asi u 20–30 % pacientů po radikální chirurgické léčbě se objeví relaps.

Od roku 2009 je k dispozici 7. vydání TNM klasifikace nádorů ledvin. Jak uvádí autorka, změny se týkají hlavně stadia T2 (nově rozděleno dle velikosti tumoru na T2a a T2b, hranicí je 10 cm), T3 (původní staging T3b – zde zůstává pouze invaze nádorového trombu do dolní duté žíly pod bránici, nicméně pouhé šíření trombu do segmentálních větví event. hlavní renální žíly nyní již spadá pod T3a), postižení ipsilaterální nadledviny (dříve hodnoceno jako T3a je nyní již T4!).

Algoritmus léčby mRK dospělé populace zaznamenal během posledních 5 let pozitivní krok vpřed díky porozumění řady molekulárních mechanismů (signální dráha VHL s ovlivněním hladiny HIF a růstových faktorů VEGF i PDGF, signální dráha mTOR) s následným zavedením biologické léčby (targeted therapy). Postupně se do klinické praxe dostalo 6 léků, jejichž účinnost byla ověřena v klinických studiích (inhibitory tyrosin kinázy – sunitinib, sorafenib a pazopanib, mTOR inhibitory – temsirolimus a everolimus a konečně monoklonální protilátka proti VEGF – bevacizumab). Indikace biologické léčby je v rukách onkologa, který se rozhoduje o 1. event. 2. linii léčby na základě stratifikace do prognostických skupin (dobrá, střední a špatná prognóza) či předchozí léčby.

Úloha chirurgické léčby mRK spočívá v otevřené nebo laparoskopické cytoreduktivní nefrektomii (CR NE) u pacientů v celkově dobrém stavu. Nesmíme však zapomenout i na možnost parciální CR NE (nebo-li resekci ledviny), je-li to technicky možné. Ve dvou velkých studiích bylo u resekce tumoru ledviny prokázáno nižší riziko úmrtí na mRK oproti radikální nefrektomii. V dvou prospektivních randomizovaných klinických studiích bylo prokázáno prodloužení přežití u pacientů po CR NE, kteří byli následně léčeni cytokiny (studie EORTC 30947 a SWOG 8949). Nyní se nám nabízí stejná myšlenka v době biologické léčby, bohužel zatím nemáme výsledky probíhajících prospektivních randomizovaných studií. Rozběhnuté jsou však studie CARMENA a EORTC-30073, do kterých jsou zařazeni pacienti s mRK, s dobrým biologickým stavem bez předchozí léčby. Další výzvou je využití neoadjuvantní biologické léčby, nicméně zatím nejsou širší zkušenosti.

K chirurgické léčbě mRK bezpochyby patří i provedení metastazektomie synchronních event. metachronních metastáz, jsou-li však technicky resekabilní. U pacientů v celkově dobrém stavu je jejich prognóza po metastazektomii prokazatelně zlepšena. Příznivějším nálezem je resekabilní solitární metastáza, kdy nemocní dosahují cca o 20 % lepší 5leté přežití v porovnání s resekci mnohočetných metastáz.

Závěrem je třeba poznamenat, že biologická léčba přinesla do terapie mRK nový nádech. Lze doufat, že probíhající prospektivní randomizované studie přinesou doporučení pro optimální sekvenci léčby.

MUDr. Viktor Eret

Urologická klinika LF UK a FN Plzeň, Dr. Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň, eretv@fnplzen.cz