

Komplikovaná léčba metastatického světlobuněčného karcinomu ledviny u mladé pacientky

MUDr. Jiří Špaček, MUDr. Pavel Navrátil, CSc.¹, doc. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.¹, MUDr. Adam Paulík²

¹Urologická klinika FN a LFUK Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie FN a LF UK Hradec Králové

Cílem práce je prezentovat komplikovanou léčbu pacientky s metastatickým karcinomem ledviny. Pacientka podstoupila nefrektomii pro lokálně pokročilý karcinom ledviny. Pro následné metastatické postižení plic byla podávána biologická léčba. Ta měla řadu komplikací. Jejich léčba si vyžádala dlouhodobý pobyt na jednotce intenzivní péče, hemodialýzu a plicní ventilaci. Zvrat v léčbě přinesla až dekapsulace zánětem změněné solitární ledviny.

Klíčová slova: světlobuněčný karcinom ledviny, biologická léčba, dekapsulace ledviny.

The complex treatment of the metastatic clear-cell renal cancer in young female patient, case report.

The goal of the paper is to present a complicated, but successful treatment of patients with metastatic renal cell cancer. The patient underwent nephrectomy for locally advanced renal cell carcinoma. Biological treatment was given for subsequent lung metastases. This was complicated by severe adverse events. Their treatment required a long stay on the intensive care unit, dialysis and mechanical ventilation. Reversal in the treatment of inflammation changed solitary kidney was linked to surgical decapsulation of the solitary kidney.

Key words: renal cell carcinoma, biological treatment, kidney decapsulation.

Urol. praxi, 2013; 14(5): 236–237

Úvod

Karcinom ledviny je urologickým nádorem s vysokým maligním potenciálem. I v dnešní době je více než třetina nádorů ledviny diagnostikována již s přítomnými metastázami. Chirurgická léčba je jedinou kurativní metodou léčby u lokálně ohraničeného onemocnění (1). Standardně je indikována i u rozsáhlých nádorů ve vyšším klinickém stadiu bez postižení spádových uzlin a bez vzdálených metastáz (2, 3). Své pevné místo má v terapii metastatického karcinomu ledviny i cytoredukční nefrektomie, kde v kombinaci s podáním inhibitorů angiogeneze dochází k prodloužení celkového přežití. Raritou klinického chování karcinomu ledviny jsou i popisované kompletní remise vzdálených metastáz po provedení samotného cytoredukčního výkonu (cca 1 % pacientů). Chemoterapie a radioterapie je neúčinná (3). Radioterapie, vzhledem k radiorezistenci tumoru, má minimální využití při analgetické indikaci, cíleném ozáření metastatických ložisek v mozku nebo stereotaktické radioterapii. Stejně tak chemoterapie, i když existují data ohledně možného účinku kombinace doxorubicin + gemcitabin u sarkomatoidních tumorů. Postupně se ukázalo, že imunoterapie, používající preparáty interferonu, je pouze omezeně účinná a dosahuje cca 5–15 % celkových léčebných odpovědí (30 % po

cytoredukční nefrektomii). Monoterapií vysokodávkovaným IL-2 je možné u velmi omezeného procenta pacientů dosáhnout i dlouhotrvajících kompletních remisí. Vzhledem k vysoké toxicitě léčby je ovšem nutná přísná selekce pacientů. IL-2 není v této indikaci v ČR schválen, je užíván především v USA (kategorie 2A). Jako nadějná se ukazuje cílená biologická léčba pomocí inhibitorů tyrozinkináz nebo inhibitorů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a mTOR (mamalian target of rapamycin) inhibitorů. Tato cílená léčba může být spojená se závažnými nežádoucími účinky (4). Cílem tohoto sdělení je ukázat komplikovanou léčbu mladé pacientky, u které došlo i přes provedení nefrektomie k metastatickému rozsevu. Pacientka prodělala cílenou biologickou léčbu, která ovšem byla spojená se závažnými vedlejšími účinky. Ty se podařilo náročnou operací a intenzivní léčbou zvládnout.

Kazuistika

Pacientka, 46 let, byla odeslána praktickým lékařem na naše pracoviště v dubnu 2010 pro makroskopickou hematurii. Provedená paraklinická vyšetření odhalila tumor levé ledviny, bez známek diseminace. Pacientka podstoupila v červnu 2010 levostrannou nefrektomii. Peroperačním nálezem byl objemný nekrotický

tumor s trombem v renální žíle. Histologické vyšetření prokázalo nízké diferencovaný světlobuněčný karcinom patologického stadia pT3b-NM0. V rámci standardní pooperační dispenzarizace pacientů s vysoce rizikovým tumorem ledviny, bylo provedeno časně CT plic, s nálezem mnohočetných plicních metastáz. Pacientka byla dále předána do onkologické péče.

Od července do listopadu 2010 podstoupila pacientka první linii biologické léčby sunitinibem. Kontrolní celotělové CT prokázalo progresi metastáz plic a nově také diseminaci v dutině břišní. Proto byla zahájena biologická léčba další linie sorafenibem. Z důvodu gastrointestinální intolerance byla biologická léčba změněna na everolimus. Počítačová tomografie ze září 2011 ukázala regresi velikosti a počtu zhoubných ložisek. Stav hodnocen onkologem jako parciální remise.

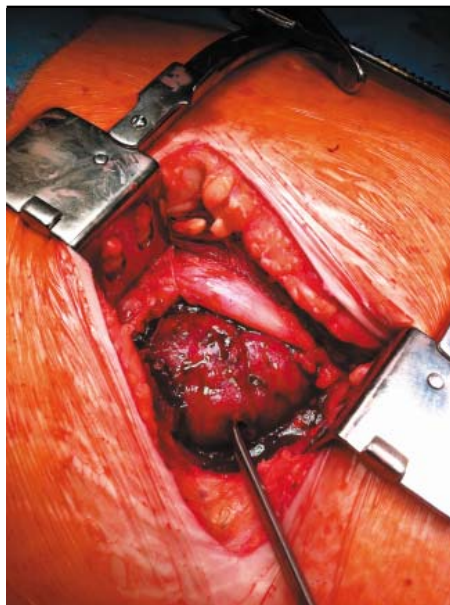
V polovině prosince 2011 byla pacientka náhle hospitalizována na jednotce intenzivní péče pro těžký septický stav a rozvoj multiorgánového selhání (MODS), včetně nutnosti plicní ventilace a akutní hemodialýzy. CT břicha prokázalo abscedující pyelonefritidu solitární ledviny, která byla hlavní příčinou jejího vážného stavu. Ta se vyvinula i přes intenzivní antibiotickou terapii. Pacientka byla indikována k akutní operační revizi solitární ledviny. Při operaci byla provedena

dekapsulace ledviny a drenáž viditelných abscesů. Operační výkon proběhl bez komplikací, s minimální krevní ztrátou (do 200 ml). V intenzivní antibiotické léčbě bylo pokračováno i nadále a postupně došlo k celkovému zlepšení stavu. Pět dní po výkonu se obnovila diuréza a došlo k normalizaci renálních funkcí. Hemodialyzační léčba byla ukončena sedmý pooperační den. Patnáct dní po výkonu byla pacientka extubována. Koncem ledna 2012, 46. den hospitalizace, byla pacientka přeložena na standardní oddělení, kde intenzivně rehabilitovala. Propuštění do domácího ošetřování proběhlo sedmdesátý první den od přijetí s normální hodnotami ledvinových funkcí a v celkově dobrém stavu. V současné době (konec října roku 2013) je pacientka i nadále sledována onkologem. Everolimus byl na přechodnou dobu vysazen.

Diskuze

Karcinom ledviny je osmou nejčastější malignitou u žen a je považován za nejzhoubnější urologický nádor. I přes pokroky v diagnostice je stále více než třetina pacientů diagnostikována s metastázami. Chirurgická resekce nádoru je jedinou kurativní metodou léčby (1–4). Tam, kde je to technicky možné, se provádí resekce ledviny („nephron sparing surgery“) a u velkých nádorů nefrektomie (4). U 20–30 % pacientů s kompletním odstraněním nádoru se v pooperačním průběhu mohou objevit metastázy. Léčba metastatického karcinomu ledviny je velmi obtížná

Obrázek 1. Dekapsulovaná ledvina s peroperační drenáží abscesů



pro jeho rezistenci na chemoterapii, radioterapii a pouze silně limitovaný účinek imunoterapie pomocí preparátů interferonu nebo interleukinu (4). Lepších výsledků bylo dosaženo pomocí cílené biologické léčby inhibitory tyrozinkináz, preparáty mTOR (mamalian target of rapamycin) nebo inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) (5). Biologická léčba sunitinibem dle literárních zdrojů může vést k parciální nebo celkové remisi u 30 % pacientů. Zejména u mladších pacientů v celkově dobrém stavu je naděje na pozitivní efekt nejvyšší. Tato léčba je také spojena s rizikem závažných vedlejších účinků (6, 7).

Nejčastější projevy toxicity sunitinibu jsou syndrom ruka-noha, kožní zarudnutí (rash), únavy, hypertenze a průjem (6, 7). Podobné vedlejší účinky mají i další preparáty používané u této cílené léčby. Pacientka pro malý efekt a velké nežádoucí účinky podstoupila také léčbu sora-fenibem a později preparátem everolimus. Tato náročná léčba vedla ke stabilizaci pacientky, ale byla komplikována multiorgánovým poškozením. To si vyžádalo umístění na jednotce intenzivní péče. Dle provedených zobrazovacích vyšetření se ukázalo, že zdrojem byl abscedující zánět ledviny, na jehož vzniku se nejspíše podílel imunosupresivní vliv mTOR inhibitoru everolimu, po jehož podání je z kazuistik a osobních klinických zkušeností známo více případů vzniku abscesů s rozvojem následně těžké sepsy (6). Pacientka v celkově vážném stavu, včetně koagulopatie, byla indikována k chirurgickému výkonu. Jako nejvíce bezpečná léčba byla zvolena dekapsulace ledviny (8). Tato starší chirurgická metoda se v současnosti téměř neprovádí. Perkutánní drenáž nebo podobné méně invazivní drenážní výkony byly odmítnuty pro velké riziko krvácení a mnohočetné abscesy. Vlastní operace proběhla bez větších komplikací a v pooperačním průběhu došlo k rychlému celkovému zlepšování stavu pacientky. Touto kazuistikou dokumentujeme, že v dnešní době málo prováděné výkony, jako je dekapsulace ledviny, mají stále místo v portfoliu operačních zákroků. U zmiňované pacientky se jednalo o nejúčinnější a také nejbezpečnější operační techniku.

Tento výkon byl proveden v mimořádně těžkém celkovém stavu pacientky a byl zlomovým momentem léčby. Dekapsulace ledviny je v současné době téměř nepoužívaný operační výkon. Je to způsobeno zlepšením intenzivní

péče a všeobecnou dostupností hemodialýzy. Dalším důvodem jsou možnosti perkutánní drenáže abscesových ložisek ledviny. Před 20 a více lety byla ledvinová dekapsulace častěji indikována v léčbě posttraumatické renální insuficience nebo závažné intersticiální nefritidy (8–10). Tento případ ukázal, že by tento výkon byl velmi přínosný i v dnešní době.

Závěr

Metastatický karcinom ledviny má vysoce negativní prognózu. Naši kazuistikou zmiňujeme možnost komplikované, ale úspěšné chirurgické a biologické léčby. Zároveň ukazujeme, že biologická léčba může mít závažné vedlejší účinky, které byly zvládnuty až náročným a v současné době málo prováděným operačním výkonem.

Podpořeno programem PRVOUK P37/04

Literatura

1. Hyršl L, Kawaciuk I, Dušek P. Adenokarcinom ledviny: délka anamnézy a staging nádoru, incidence symptomů a stadia onemocnění. *Ces Urol* 1999; 3: 21–26.
2. Perníčka J. Indikace radikální nefrektomie pro adenokarcinom ledviny klinických stadií IIIa IV. *Ces Urol* 2006; 10: 10–14.
3. Kawaciuk I, Dušek P, Hyršl L, Karolín L, Pospíšil R, et al. Výsledky onkologické léčby pokročilého karcinomu ledviny. *Ces Urol* 2005; 9: 26–30.
4. Hora M, Stránský P, Eret V, Hes O., Fínek J, et al. Integrace chirurgické a biologické léčby u pokročilého renálního karcinomu. *Ces Urol* 2011; 15: 149–157.
5. Holečková P. Souhrn novinek cílené biologické léčby renálního karcinomu. *Urol. Praxi*, 2011; 12: 100–104.
6. Michalaki V, Arkadopoulos N, Kondi-Pafiti A, Gennatas C. Abscess formation mimicking disease progression, in a patient with metastatic renal cell carcinoma during Sunitinib treatment. *World J Surg Oncol*. 2010; 28: 45–47.
7. Powles T, Chowdhury S, Bower M, Saunders N, Lim L, et al. The effect of sunitinib on immune subsets in metastatic clear cell renal cancer. *Urol Int*. 2011; 86: 53–59.
8. Stone HH, Fulenwider JT. Renal decapsulation in the prevention of post-ischemic oliguria. *Ann Surg*. 1977; 186: 343–355.
9. Hebert LA, Stuart KA, Stemper JA. Effect of renal decapsulation on renal function. *Am J Physiol*. 1975; 229: 632–639.
10. Krátková E. Renal decapsulation in chronic glomerulonephritis in children. *Cas Lek Cesk*. 1962; 101: 1217–1222.

Článek přijat redakcí: 25. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2013

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Jiří Špaček

*Urologická klinika FN a LF UK v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 06 Hradec Králové
jiri.spacek@fnhk.cz*