

Zhoubné nádory ledvinného parenchymu dospělého věku

Definice

Zhoubné nádory ledvinného parenchymu tvoří u dospělých 1-2 % všech zhoubných nádorů. Nejčastějším nádorem je karcinom.

Převážně se vyskytující histologickým typem je světlóbuňčný renální karcinom (konvenční), který tvoří kolem 75 % všech nádorů ledviny. Dalšími variantami jsou papilární renální karcinom (10-15 %) a chromofóbní renální karcinom (zhruba 5 %). Vzácnou variantu tvořící přibližně 1 % nádorů ledvin představuje karcinom ze sběrných duktů. Sarkomatoidní renální karcinom může vznikat ze všech typů renálních karcinomů a není proto klasifikován jako samostatná jednotka, nýbrž jako známka dediferenciace původního tumoru. Zhoubné mezenchymové nádory jsou v dospělosti velmi vzácné.

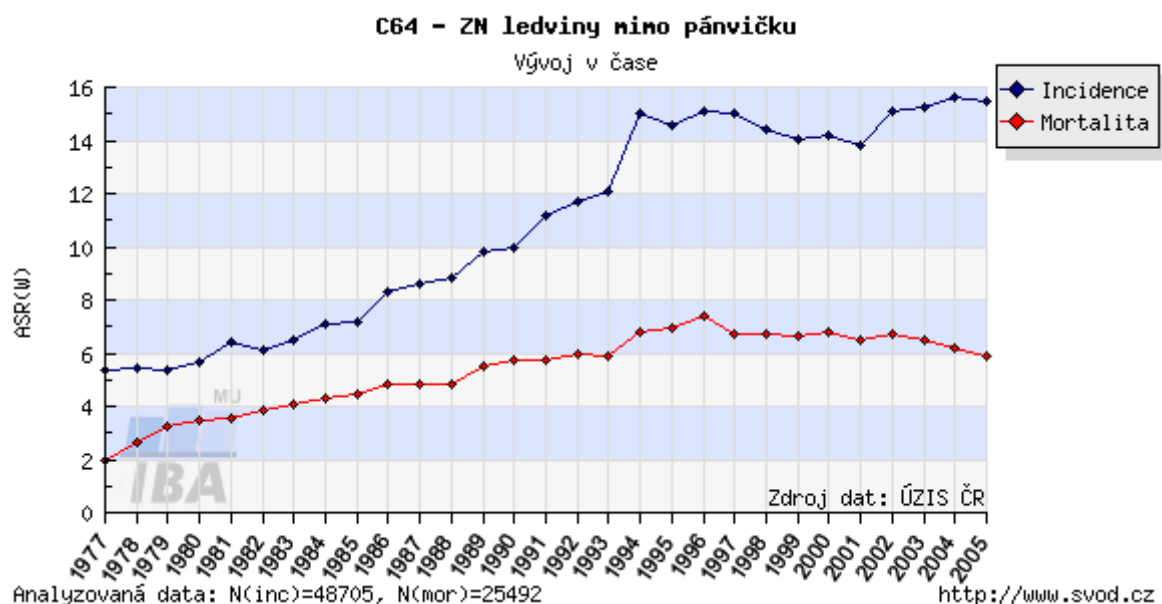
Nádory mohou být multifokální v jedné ledvině (4,5 %) nebo bilaterální (0,5 – 1,5 %).

Typickou vlastností konvenčního renálního karcinomu je schopnost metastazovat i po mnoha letech od stanovení diagnózy.

Epidemiologická data

Incidence nádorů ledvin v České republice trvale stoupá a je nejvyšší na celém světě. Příčina není známa. V roce 2005 činila incidence v ČR 22,4/100 000 u mužů, respektive 9,7/100 000 u žen. Větší množství náhodně zachycených drobných nádorů umožněné zdokonalením zobrazovacích metod vysvětluje vzestup incidence pouze částečně. Nádory se vyskytují ve všech věkových skupinách s nejvyšším výskytem v 5.-7. dekádě. V poměru zhruba 2:1 postihuje častěji muže.

Stoupá rovněž mortalita onemocnění. V České republice dosáhla v roce 2005 hodnoty 9,7/100 000 u mužů, respektive 3,5/100 000 u žen.



Etiologické faktory

Rizikovými faktory jsou obezita, kouření cigaret a léčba antihypertenzivy. Z urologických faktorů je uváděna souvislost s chronickou dialyzační léčbou, kde je rozvoj karcinomu dáván do souvislosti se vznikem mnohočetných cyst. Nádory se u těchto pacientů vyvíjejí dříve a jsou mnohočetné, z histologických typů dominuje papilární renální karcinom (kolem 50 %). Bylo popsáno několik forem hereditárně vázaného karcinomu ledviny. Nejznámější z nich je autozomálně dominantní von Hippel-Lindauova choroba, jejíž součástí je i familiární výskyt karcinomu ledviny. Jejím podkladem je ztráta genetického materiálu na krátkém raménku chromozomu 3, kde je lokalizován tzv. VHL gen.

Patofyziologie

Příčina vzniku karcinomu ledviny není známa. Nejčastější varianta, světlobuněčný renální karcinom, vychází z epitelálních buněk proximálního tubulu. Konvenční karcinom ledviny je typicky mikroskopicky tvořen velkými vodojasnými buňkami (vysoký obsah glykogenu a tuků), případně buňkami s granulární cytoplazmou. Vzácněji jsou přimíšeny buňky vřetenovité, sarkomatoidní. Tento nález upozorňuje na horší prognózu.

Struktura nádoru nebývá jednotná a může se lišit místo od místa. Na řezu má typickou okrovou barvu s ložisky hemoragií, případně dutin s koaguly. Makroskopicky je často karcinom obklopen "psedopouzdem" z komprimované ledvinné tkáně, které však nebrání průniku nádorových buněk.

Karcinom ledviny může invadovat renální žílu a formou nádorového trombu postupovat do dolní duté žíly, případně až do pravé srdeční předsíně a komory.

Zhruba třetina nemocných má v době diagnózy vytvořené metastázy. Jejich nejčastějším místem jsou plíce (55 - 75 %), lymfatické uzliny (34 - 64 %), kosti (32 - 43 %), játra (32 - 41 %), nadledvina (12 - 19 %) a mozek (6 - 11 %).

Histopatologická klasifikace

Byla popsána řada klasifikací hodnotících histopatologický grade, žádná z nich však nebyla konsensuálně přijata. Nejčastěji je používán nukleární grading dle Fuhrmanové:

- Grade 1 Malá, uniformní jádra s normálními nebo nepřítomnými jádérky
- Grade 2 Větší jádra s nepravidelnými a malými jádérky
- Grade 3 Velká jádra s velkými prominujícími jádérky
- Grade 4 Stejná jádra jako grade 3, ale s bizarními, laločnatými nebo vřetenovitými jádérky

Rozdělení tumorů z renálních buněk dle WHO klasifikace z roku 2004		
renální karcinomy (RK)	„klasické“ RK známé z dřívějších	světlobuněčný RK
		multilokulární světlobuněčný RK

	klasifikací	chromofobní RK
		papilární RK
		RK ze sběrných kanálků (Belini)
		neklasifikovatelný
	nově zařazené RK	medulární karcinom
		karcinom s translokací Xp11
		RK spojený s výskytem neuroblastomu
		mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom („loopom“)
papilární adenom		
onkocytom		

Klasifikace WHO 2004 užívá světlobuněčný RK místo dřívějšího názvu konvenční RK. Multilokulární světlobuněčný RK je nyní řazen samostatně. Medulární karcinom se vyskytuje jen u černochů se srpkovitou anémií. Papilární adenom dosahuje podle definice rozměr maximálně do 5 mm.

Klinický obraz

Ve 40 – 50 % je karcinom diagnostikován náhodně jako asymptomatický na základě ultrasonografického nebo CT vyšetření.

Lokální příznaky:

- Makroskopická hematurie se objevuje u 40 – 60 % pacientů
- Úplná klasická trias příznaků (makroskopická hematurie, bolest a hmatný tumor) je přítomná u méně než 10 % nemocných

Lokoregionální příznaky (doprovázejí obvykle lokálně pokročilý nádor):

- Dilatované kolaterální žíly, edémy dolních končetin nebo plicní embolie (při obstrukci dolní duté žíly trombem)
- Akutně vzniklá varikokéla

Celkové příznaky (mohou doprovázet generalizované onemocnění, ale být i součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného nádoru):

- Únava, nechutenství, horečka, hmotnostní úbytek a celková kachexie
- Anémie nebo erytrocytóza, hypertenze, jaterní dysfunkce (Staufferův syndrom), hyperkalcémie, amyloidóza
- Algický syndrom při skeletových metastázách

Diagnostický postup

1. Klinické fyzikální vyšetření, vyšetření moči chemicky a močového sedimentu
2. Z rutinně prováděných laboratorních vyšetření je zdůrazňována hladina krevního hemoglobinu a trombocytů (prognóza), sedimentace erytrocytů (prognóza), hladina sérového kreatininu (globální funkce ledvin), alkalické fosfatázy (kostní, jaterní metastázy), respektive kalcia (paraneoplastické příznaky)
3. Ultrasonografie je díky snadné dostupnosti základní zobrazovací metodou. Umožňuje záchyt solidní expanze v parenchymu ledviny, její odlišení od cysty a posouzení lokálního rozsahu nádoru. Kromě toho lze ultrasonografií (případně doplněnou o Dopplerovské vyšetření) orientačně zhodnotit stav renální a dolní duté žíly, respektive jaterního parenchymu
4. Následně doplňujeme počítačovou tomografií (CT) ledvin a břicha s podáním kontrastní látky, která zpřesňuje tyto údaje a navíc přináší informace o stavu regionálních lymfatických uzlin a nadledvin. Umožňuje navíc posouzení stavu a funkce kontralaterální ledviny
5. Nukleární magnetická rezonance nepřináší další významné informace ve srovnání s CT. Indikujeme ji v případech, kdy je hodnocení CT limitováno (alergie, snížené renální funkce)
6. Dvoufázová CT angiografie dovoluje zobrazit mj. topografii hilových cév a je používána v indikovaných případech (například u rozsáhlých nádorů, před laparoskopickými operaci zejména záchovnými, před obtížnými záchovnými operacemi)
7. RTG, případně CT plic slouží k vyloučení plicních metastáz
8. CT mozku a scintigrafii skeletu indikujeme pouze v případě klinického podezření na mozkové, respektive kostní metastázy
9. U pokročilých tumorů lze nově pomocí moderních přístrojů PET/CT nahradit předchozí vyšetření

Prognostické faktory

- Rozsah onemocnění dle TNM klasifikace
- Histologický typ nádoru (karcinom ze sběrných duktů má horší prognózu než konvenční renální karcinom, naopak papilární renální karcinom a chromofóbní renální karcinom jsou prognosticky příznivější)
- Stupeň histopatologické diferenciaci
- Přítomnost sarkomatoidní složky je velmi nepříznivou prognostickou známkou
- Mikrovaskulární invaze je nepříznivým prognostickým faktorem
- Za nepříznivý prognostický faktor je považováno zhoršení celkového stavu, kachexie, nízká hladina krevního hemoglobinu nebo trombocytóza
- Molekulární prognostické faktory (ploidita DNA, proliferační markery, onkogeny, tumor supresorové geny) nejsou zatím rutinně využívány

U pacientů s generalizovaným nádorem je používáno Motzerovo schéma, které zahrnuje mezi nepříznivé faktory:

- Neprovedení cytoreduktivní nefrektomie
- Výkonnostní stav Karnofski < 80
- Nízkou hladinu hemoglobinu
- Vysokou hodnotu sérového korigovaného kalcia (> 10 mg/dl)
- Vysokou hodnotu sérového LDH (přesahující 1,5x horní hranici normy)

Pacienty bez rizikových faktorů zahrnujeme do příznivé skupiny, pacienty s 1-2 faktory do intermediální a pacienty s 3 a více rizikovými faktory do prognosticky nepříznivé skupiny.

Léčba lokalizovaného karcinomu ledviny

Základem léčby je léčba chirurgická, která jako jediná přináší významnou naději na vyléčení pacienta.

Principy operační léčby

- Nefrektomie pro karcinom ledvinného parenchymu spočívá v odstranění celé ledviny s tukovým pouzdrem a Gerotovou fascií
- Nadledvinu odstraňujeme vždy v případě jejího makroskopického postižení a u tumorů v horní polovině ledviny
- Lymfadenektomie zpřesňuje klasifikaci, její terapeutický přínos však nebyl prokázán. Není proto rutinně doporučována s výjimkou makroskopicky zvětšených uzlin
- U nádorů T1 a T2 je upřednostňována laparoskopická nefrektomie
- V případě velkých nádorů je výkon možné provést z transperitoneálního, lumbotomického, případně torakoabdominálního přístupu.
- Záchovné výkony spočívají v resekci ledviny. Jejím principem je odstranění tumoru s lemem zdravé tkáně. Radikalitu by měla potvrdit negativní biopsie ze spodiny odeslaná k rutinnímu histologickému vyšetření (pooperační biopsie není běžně vyžadována). Elektivně jsou záchovné výkony indikovány u nemocných s menšími extrarenálně uloženými nádory (T1a, do 4 cm v průměru). U tumorů T1b (4-7 cm) je záchovný výkon možný v případě jeho bezpečné proveditelnosti a dostatečné zkušenosti operátora. Laparoskopický přístup není u záchovných výkonů standardem, je však možný za podmínky dostatečných zkušeností operátora u vybraných případů
- Ablační metodiky (radiofrekvenční ablace – RFA či kryoablace) aplikované perkutánně či laparoskopicky jsou metody vhodné pouze u pečlivě vybraných pacientů, u kterých standardní operační řešení není možné (polymorbidní pacienti, mnohočetné nádory, lidé odmítající chirurgickou léčbu). Při laparoskopické aplikaci je upřednostňována kryoablace, perkutánně RFA.
- U nádorů solitární ledviny, při oboustranném postižení, u nemocných v chronické renální insuficienci a u pacientů s von Hippel-Lindauovou chorobou je volba operačního řešení individuální s maximálním důrazem na zachování funkce ledvin
- U nemocných s nádorovým trombem závisí operační přístup na rozsahu postižení žilního systému. Možné jsou i výkony v extrakorporálním oběhu

Adjuvantní léčba

- Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos adjuvantní léčby nádorů ledvin

Léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Chirurgická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- Paliativní nefrektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztišitelné krvácení
- Cytoredukční nefrektomii jako zahájení léčby indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění. Bylo prokázáno prodloužené přežití po cytoredukční nefrektomii před systémovou imunoterapií u pacientů: s operabilním nádorem, při limitovaném rozsahu onemocnění (nefektomie odstraní >75 % celkového objemu tumoru), bez mozkových a jaterních metastáz, v dobrém celkovém stavu (ECOG 0-1), při absenci duktálního karcinomu nebo sarkomatoidního tumoru
- V případě omezeného počtu metastáz a za podmínky jejich operability je indikováno jejich chirurgické odstranění. Chirurgické odstranění metastáz je doporučováno při postižení maximálně ve dvou orgánových lokalizacích

Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- Účinnost hormonální terapie nebo systémové chemoterapie nebyla prokázána
- Prospěch cytokinů lze očekávat u limitované skupiny nemocných s metastazujícím karcinomem ledviny. Jedná se o nemocné s výkonnostním stavem (PS) před podáním léčby 0 nebo 1 a limitovaným rozsahem metastazujícího onemocnění (pouze jedno místo metastatického postižení). Monoterapie interferonem alfa byla před érou molekulární bioterapie považována za standardní léčbu první linie. V klinických studiích bylo prokázáno při cytoredukční nefrektomii následované terapií interferonem alfa2b prodloužení doby do progrese onemocnění a zlepšení celkové doby přežití. Postavení vysokodávkované i.v. terapie IL-2 v první linii zůstává otevřené při známé vysoké toxicitě a zároveň i možnosti dosáhnout dlouhotrvající kompletní remise, která se však týká méně než 10 % nemocných. Kombinovaná léčba IL-2 a interferonu alfa nepřinesla prodloužení doby přežití nemocných.
- V současné době je upřednostňována tzv. cílená biologická terapie
- Současné možnosti léčby metastazujícího konvenčního světlobuněčného karcinomu ledviny na podkladě výsledků klinických studií fáze III jsou shrnuty v tabulce (pozn. o úhradě přípravků bevacizumab a temsirolimus nebylo dosud rozhodnuto, přípravky sunitinib a sorafenib jsou hrazeny až po selhání nebo intoleranci léčby interferonem alfa)

Algoritmus léčby RCC v roce 2008

předchozí léčba	prognostická kategorie	terapie	možnosti
Bez systémové léčby	příznivá	sunitinib beva+ IFN α	HD IL-2 IFN α sorafenib
	Intermediální	dtto	sorafenib
	nepříznivá	temsirolimus	sunitinib klinická studie
předchozí léčba	cytokiny	sorafenib	sunitinib bevacizumab
	VEGR/mTOR inhibitory	everolimus	sekvenčně MTI

Symptomatická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- Léčba bolesti, včetně event. radioterapie kostních metastáz
- Embolizace renální tepny v případě krvácení
- Radioterapie mozkových nebo kostních metastáz

Dispenzarizace u pacientů po ukončené léčbě

Vzhledem k riziku vzniku metastáz i mnoho let po ukončené léčbě jsou pacienti celoživotně dispenzarizováni.

- Zahrnuje klinické vyšetření, laboratorní vyšetření a zobrazovací metody (CT/ultrasonografie retroperitonea, RTG/CT plic) v intervalu 3 měsíce 1. a 2. rok, 6 měsíců 3.-5. rok, dále 1x ročně
- Další vyšetření, jako je scintigrafie skeletu, CT jater a mozku, PET/CT nebo cílené RTG snímky využíváme v individuálních situacích