

Współczesne metody leczenia farmakologicznego w urologii

Część III – rak nerki

Contemporary drug treatment in Urology. Part III – renal tumor

prof. zw. dr hab. n. med. Sławomir A. Dutkiewicz

Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów Instytutu Zdrowia Publicznego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Sławomir A. Dutkiewicz

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 21.10.2015

Słowa kluczowe: nerka, guz, rak nerkowokomórkowy, nefrektomia radykalna, operacje oszczędzające narząd.

Streszczenie: Guzy nerek stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a ok. 90% guzów nerek to raki komórkowe nerki RCC. Ten rak występuje częściej u mężczyzn w porównaniu do występowania u kobiet. W artykule przedstawiono na podstawie przeglądu piśmiennictwa naukowego diagnostykę i leczenie guzów złośliwych nerek, które musi sprowadzać się do operacji chirurgicznych radykalnych.

Key words: kidney, tumor, renal cell carcinoma, radical nephrectomy, nephron sparing surgery.

Abstract: Kidney tumors constitute about 3% of all malignant tumors and approximately 90% of all malignant renal tumors are RCC (renal cell carcinoma). RCC occur more frequently in men than in women. This article presents an overview of the scientific literature about diagnosis and treatment tumors of the kidney can be must cured by radical surgery.

Wprowadzenie

Znaczną część patologii układu moczowo-płciowego stanowi onkologia urologiczna. Wczesne stadia zmian nowotworowych kwalifikują się do leczenia radykalnego (chirurgicznego lub radioterapii). Niemniej w stanach zaawansowanych lub wznowie po leczeniu radykalnym dominuje leczenie farmakologiczne i chemioterapia. Dotyczy to również raka nerki.

Rak nerkowokomórkowy RCC (*renal cell carcinoma*) jest najczęstszym rodzajem histologicznym guzów nerki (ok. 90%). Powstaje z nabłonka kanalików nerkowych u starszych osób i częściej u mężczyzn. RCC to guz

względnie rzadki, stanowiący ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych [1]. RCC jest określanym również jako guz Grawitza, nadnerczak (*hypernephroma*) lub rak gruczołowy (*adenocarcinoma*) [2].

Liczba zachorowań na nowotwory nerki w Polsce w 2010 r. u mężczyzn wynosiła 2700, a u kobiet 1900. Wykazano wzrost zachorowań po 55. r.ż. (szczyt zachorowań w 80. r.ż.) w ubiegłym wieku, a w latach bieżącego stulecia nastąpiła stabilizacja we wszystkich grupach wiekowych obojga płci [3].

W obecnej klasyfikacji według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization) wyróżniono następujące typy histopato-

logiczne raka nerki: jasnokomórkowy, torbielowaty, wielokomórkowy, brodawkowy, chromofobny, z cewek zbiorczych Belliniego, rdzeniasty, śluzowo-cewkowy i wrzecionowato-komórkowy, związany z translokacją Xp11 oraz niesklasyfikowany [1].

Patomorfologia

Rak nerki wywodzi się z komórek macierzystych (*stem cells*) nabłonka kanalików nerkowych. W rozwoju nowotworu stwierdzono jego różnorodne różnicowanie [4]. Raki jasnokomórkowy i brodawkowy różnicują się w stronę komórek nabłonka kanalików proksymalnych z zachowaniem ich charakterystyki genotypowej oraz fenotypowej.

Inne rodzaje histologiczne raków różnicują się w kierunku nabłonków dystalnych i cewek zbiorczych.

Do oceny morfologicznej stopnia zaawansowania (*grade*) stosuje się metodę określającą podtyp RCC w zależności od budowy guza – komórek jasnych lub ziarnistych [2]. Gdy występują oba typy komórek w guzie, jest to forma mieszana, najczęstsza. Rokowanie jest gorsze w przypadku guzów utworzonych z komórek ziarnistych lub mieszanych w porównaniu do guzów utworzonych z komórek jasnych [2].

RCC powstaje w korze nerki, często w biegunie górnym o kształcie kulistym i ma konsystencję miękką, o zabarwieniu żółtopomarańczowym, z występowaniem przestrzeni torbielowych, pól z wylewami krwi oraz włóknienia i szklwienia. Rozszerza się naczyniami krwionośnymi i chłonnymi, nierzadko wrasta do żyły nerkowej, tworząc zakrzep. Daje przerzuty do płuc, wątroby, kości i mózgu. W efekcie rozrostu guz zniekształca powierzchnię nerki. Zrąb raka jest skąpy, ale unaczynienie bogate. W umiejscowionych guzach blisko wnętrza nerki wrasta do miedniczki [5].

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego

Według Robsona klasyfikacja zaawansowania klinicznego RCC (najbardziej popularna) jest porównywalna do klasyfikacji TNM i przedstawia się następująco [6]:

- I – T1 i T2 – guz ograniczony do torebki nerkowej
- II – T3a – naciek guza do tkanki okołonerkowej lub nadnercza, ograniczony do powięzi Geroty
- IIIa – T3b, T3c, T4 – naciek do żyły nerkowej lub żyły głównej, naciek poza powięź Geroty
- IIIb – N1, N2 – przerzuty pojedyncze lub mnogie do węzłów chłonnych
- IIIc – razem IIIa oraz IIIb
- IVa – T4 – naciek na sąsiednie narządy z wyjątkiem nadnercza
- IVb – M1 – przerzuty odległe.

Diagnostyka

Diagnostyka jeszcze niedawno opierała się niemal wyłącznie na takich objawach jak: krwiomocz, niedokrwistość, ból brzucha, wyuczulany guz w badaniu fizykalnym. Obecnie nie towarzyszą one chorym na RCC częściej niż u 12%. Z objawów występujących stwierdza się też stany podgorączkowe, ogólne rozbicie, utratę apetytu, spadek ciężaru ciała, polycytemię, ból kości. Rzadziej występuje erytrocytoza, podwyższone: fosfataza zasadowa, czas protrombinowy, alfa2 globulina, bilirubina, wtórna amyloidoza oraz objawy neurologiczne [7,8].

Ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (CT) i nuklearny rezonans magnetyczny (MRI) pozwalają nawet przypadkowo wykryć małe i mniej zaawansowane guzy bez objawów klinicznych. Szczególnie guzy wykryte wcześniej lepiej rokują, a to przekłada się na dłuższą przeżywalność po leczeniu w porównaniu do guzów wykrytych na podstawie objawów [9,10,11].

Od 1982 r. wykonuje się ocenę zawartości DNA w komórkach RCC metodą cytometrii przepływowej. Komórki z normalną zawartością DNA są diploidalne, a gdy zawierają nadmiar DNA – aneuploidalne. Ploidia guza może korelować z progresją i przeżyciem [12].

Do czynników prognostycznych, oprócz stopnia zaawansowania patologicznego, zaliczono:

- stopień złośliwości (*grade*)
- typ histologiczny guza
- wielkość guza
- rodzaj komórek występujący w guzie
- zawartość DNA
- ocenę morfologiczną jądra komórkowego
- dodatkowo dane demograficzne (rasa, płeć, wiek i stan ogólny chorego).

Do ważnych czynników ryzyka rozwoju RCC należą: palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze krwi, otyłość, występowanie takich guzów w najbliższej rodzinie [13-21].

Leczenie

Dotychczas podstawową metodą leczenia guzów nerek jest nefrektomia radykalna RN (*radical nephrectomy*). Gdy istnieją przerzuty możliwe do usunięcia chirurgicznego, to oczywiście się je usuwa [22]. Częstość rozsiewu do węzłów chłonnych zdarza się do ok. 30%, a w tym 10% stanowią mikroprzerzuty, ale bez przerzutów odległych [23]. Dążąc do zmniejszenia urazu operacyjnego, nefrektomie z dostępu przezotrzewnowego zaczęto wykonywać z cięcia lędźwiowego pozaotrzewnowo. Umożliwiło to skrócenie czasu hospitalizacji chorego, mniejszą utratę krwi, szybszą rekonwalescencję, bez ograniczenia operacyjnej doszczętności onkologicznej [22,24].

Stosuje się też operacje oszczędzające narząd NSS (*nephron sparing surgery*), zwłaszcza u chorych z obustronnymi guzami nerek lub jedyną nerką z guzem. Szczególnie dobre wyniki uzyskano u chorych z małymi guzami < 4 cm [25].

Obecnie tradycyjne metody chirurgiczne wypierają metody chirurgii endoskopowej:

- laparoskopowa radykalna nefrektomia
- laparoskopowe NSS
- zabiegi z zastosowaniem robota [26,27].

Adrenaektomia jest wskazana w czasie nefrektomii radykalnej, gdy duży guz górniego bieguna nerki może obejmować i naciekać nadnercze [28]. Nefrektomie są zarazem operacjami cytoredukcyjnymi.

W wybranych przypadkach wykonuje się embolizację naczyń całej nerki lub części wypełnionej guzem (nieoperacyjne guzy T4, embolizacje paliatywne przed leczeniem systemowym zaawansowanego RCC, przerzuty) [29].

Radioterapia przed- i pooperacyjna nie są rekomendowane [30]. Ogniska przerzutów napromieniowuje się, a to daje efekt paliatywny u ok. 64-84% chorych [31]. W zaawansowanych rakach nerki nefrektomia cytoredukcyjna skojarzona z leczeniem cytokinami może mieć korzystny wpływ [32].

W terapii systemowej jest możliwe stosowanie cytokin i leków ukierunkowanych molekularnie, jak: sunitynib, pazopanib, bewacyzumab z interferonem albo sorafenib [33].

Skuteczność immunoterapii jest ograniczona (interleukina 2 i/lub interferon alfa) [34].

Stosowane też są inhibitory wielu kinaz – sorafenib, pazopanib, aksytynib oraz inhibitory mTOR (*mammalian target of rapamycin*) – ewerolimus. U chorych wcześniej leczonych cytokinami preparat sorafenib jest skuteczniejszy od placebo pod względem odpowiedzi na ORR-*overall response rate* oraz czas przeżycia bez progresji RCC, ale też bez wpływu istotnego na czas przeżycia całkowity [35].

Pazopanib wprowadzony po stwierdzeniu progresji u wcześniej leczonych cytokinami wydłuża PFS (*progression free survival*), ale nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego [36].

Ewerolimus u leczonych inhibitorami wielu kinaz, ponadto cytokinami lub bewacyzumabem, wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji, jednak bez wpływu na czas przeżycia całkowitego [37].

Podsumowanie

Trzeba podkreślić, że z większą dostępnością do nowoczesnych metod diagnostyki, szczególnie obrazowej (USG, CT), wzrosła liczba wykrywanych przypadkowo bezobjawowych RCC, a zatem małych, z niskim stopniem zaawansowania.

Coraz częściej stosowane NSS, mimo powikłań pooperacyjnych (krwawienia, przetoki moczowe, zawał serca), zachęcają do tego rodzaju operacji z wyboru.

Pięcioletnie przeżycie chorych z guzem pojedynczym po NSS osiąga 84-100%. Wielkość guza nie może jednak przekraczać 4 cm [38,39,40].



Piśmiennictwo:

1. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, et al. Long-term outcomes after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009; 181:35-41.
2. Furhman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-663.
3. Krajowy Rejestr Nowotworów. onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerki-c67/
4. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007; 178: 41-46.
5. Pykalo R, Wasutyński A. Nowotwory nabłonkowe nerki – Patologia. W: Borkowski A, Czaplicki M, red. Nowotwory i torbiele nerek. PZWL. Warszawa 2002.
6. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1963; 89: 37.
7. Mevorach RA, Segaj AJ, Tersegno ME, Frank IN. Renal cell carcinoma: Incidental diagnosis and natural history. Review of 235 cases. *Urology* 1992; 39: 519-522.
8. Richie JP, Garnick MC. Primary renal and uretral cancer. In: Rieseback RE, Garnick MC, eds. *Cancer and the Kidney*. Philadelphia, Lea & Febiger 1982: 683-685.
9. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, et al. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000; 37: 521-527.
10. Graser A, Becker CR, Staehler M, et al. Single-phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Invest Radiol* 2010; 45: 399-405.
11. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP. Management of the incidental renal mass. *Radiology* 2008; 249:16-31.
12. Ljunberg B, Larsson P, Stenling R, Roos G. Flow cytometric deoxyribonucleonic acid analysis in stage I renal cell carcinoma. *J Urol* 1991; 146: 697.
13. Nurmi MJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma: An evaluation of operative findings. *Br J Urol* 1984; 56: 270-275.
14. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101: 297-301.
15. Golimbu M, Joshi P, Sperber A. Renal cell carcinoma: Survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27: 291-301.
16. Green LK, Ayala AG, Ro JY. Role of nuclear grading in stage I renal cell carcinoma. *Urology* 1989; 34: 310.
17. Ljunberg B, Joansson H, Stenling R. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 1988; 20: 115-121.
18. Ljunberg B, Stenling R, Roos G. DNA content and prognosis in renal cell carcinoma: A comparison between primary tumors and metastases. *Cancer* 1986; 57:23-46.
19. Murphy GF, Partin AW, Maygarden SJ. Nuclear shape analysis for assessment of prognosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 1990; 143: 1103.
20. Selli C, Hinschaw WM, Woodward BH. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 899-903.
21. McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma: Long term survival and late recurrence. *J Urol* 1981; 126: 17-23.
22. Kuźnik Z, Dutkiewicz S. Stępowanie w przypadkach złośliwych guzów nerek w Klinice Urologii Instytutu Medycyny Klinicznej MSW. *Probl Lek* 1989; 28,2: 169-172.
23. Giuliani L, Giberti C, Martorona G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143: 468-474.
24. Mickisch GH. No-touch nephrectomy: Still a necessity? *Eur Urol Update Series* 1998; 7: 115-117.
25. Provet J, Tessler A, Brown J, et al. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: indications, results and implications. *J Urol* 1991; 145: 472-476.
26. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009; 181: 35-41.
27. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007; 178: 41-46.
28. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase 3 trial 30881. *Urology* 2009; 55: 28-34.
29. May M, Brookman-Amisssah S, Pflanz S, et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 2009; 82: 724-731.
30. www.nccn.org.
31. Aref I, Bociek G, Salhani D. Is postoperative radiotherapy for renal cell carcinoma justified? *Radiother Oncol* 1997; 43:155-157.
32. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alpha2b compared with interferon alpha2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-1659.
33. Motzer RJ, Huston TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-124.
34. Gitlitz BJ, Figlin RA. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 589-600.
35. Escudier B, Eisen T, Stadler WM. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-134.
36. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. A randomized, double-blind phase III of pazopanib in treatment-aive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2010; 28:1061-1068.
37. 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.
38. Gohji K, Kamidono S, Yamanaka N. Renal carcinoma in a solitary kidney. *Br J Urol* 1990; 66: 248.
39. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing surgery. *J Urol* 1996; 155:1868-1873.
40. Novick AC. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1998; 82:321.

prof. zw. dr hab. n. med. Sławomir A. Dutkiewicz
 sad1947@wp.pl