

Rak nerki – zasady postępowania z chorym

Rak nerki jest coraz powszechniej występującym nowotworem, obecnie wykrywanym we wcześniejszych stadiach dzięki rozwojowi badań obrazowych i ich dostępności. W tym opracowaniu zawarto podstawowe zasady diagnostyki tego nowotworu, wyboru metody leczenia oraz dalszego nadzoru onkologicznego. (NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 118-120)

Approach to the patient with renal cell carcinoma

The incidence of renal cell carcinoma has increased during last years. It is also diagnosed earlier due to more frequent imaging. The article contains the basic principles in diagnosis, treatment and further surveillance. (NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 118-120)

Wprowadzenie

Częstość występowania raka nerki w ciągu ostatniej dekady istotnie wzrosła i obecnie stanowi on ok. 3-4% wszystkich nowotworów złośliwych wśród osób dorosłych [3]. W 80-85% wywodzi się on z komórek kory nerek (RCC - *renal cell carcinoma*), a w pozostałych przypadkach - z nabłonka przejściowego (8%) lub innych struktur nerki. U dzieci występuje guz Wilmsa (ok. 5-6% pierwotnych guzów nerek). Najczęstszym typem patomorfologicznym RCC jest rak jasnokomórkowy (ok. 80% przypadków), składający się z dużych komórek o jasnej cytoplazmie. Zwykle stanowi on pojedynczy dobrze odgraniczony guz; czasem jednak mogą występować guzy mnogie.

Rak nerki występuje częściej u mężczyzn, a szczyt zachorowań przypada na 50-70 rż. Za czynniki ryzyka jego rozwoju uważa się: palenie tytoniu, narażenie na niektóre toksyny (kadm, azbest, pochodne ropy naftowej, cytostatyki). Zwiększone ryzyko wystąpienia RCC mają też chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek oraz osoby otyłe z nadciśnieniem tętniczym. Wreszcie, w ok. 4% przypadków ma on podłoże genetyczne (m.in. choroba von Hippel-Lindau'a i wrodzony rak nerki) [3].

Rak nerki jest nowotworem o długim rozwoju bezobjawowym, stąd często jest rozpoznawany przypadkowo u chorych poddawanych badaniu ultrasonograficznemu (USG) z różnych powodów (tzw. „guz radiologów”). W tych przypadkach, możliwe jest całkowite wyleczenie. Czasem, względnie wczesnym objawem może być krwinkomocz, natomiast w późniejszym okresie (20-30% rozpoznania), gdy pojawiają się inne objawy kliniczne (krwiomocz, ból w okolicy lędźwiowej lub wyczuwalny guz), stopień zaawansowania nowotworu jest już na ogół znaczny i często wykluczający radykalną terapię. U ok. 10% chorych mogą występować żyłki powrózka nasiennego. Rzadziej spotyka się różnego typu zespoły paranowotworowe, wynikające z produkcji przez komórki guza różnych aktywnych biologicznie substancji, takie jak: hiperkalcemia (wydzielanie PTHrP – *PTH related peptide*), erytrocytemia (wydzielanie erytropoetyny) czy odporne nadciśnienie tętnicze (wydzielanie reniny).

Podstawą rozpoznania są badania obrazowe jamy brzusznej: USG, tomografia

komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MRI). Ważne jest tu określenie rozległości procesu (naciekanie naczyń, torebki nerki i powięzi). Cechą charakterystyczną RCC jest wrastanie do światła naczyń żylnych (5-10% przypadków), dobrze widoczne w MRI. Konieczne jest też przeprowadzenie diagnostyki w poszukiwaniu ognisk przerzutowych (węzły chłonne, nadnercza, płuca, kości, wątroba i inne narządy jamy brzusznej, mózg).

Rokowanie i ustalanie strategii leczenia

Przy ustalaniu strategii postępowania kierujemy się stopniem zaawansowania nowotworu wg skali TNM (*Tumor Node Metastasis* – patrz Tab. I) oraz stopniem ryzyka niepomyślnego rokowania wg skali MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) [4, 5]. Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania: 1) ocena w skali Karnofsky'ego < 80%; 2) brak wcześniejszej nefrektomii; 3) niedokrwistość; 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy 1,5 x > normy; 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 10 mg/dl [5]. W zależności od liczby czynników chorego kwalifikuje się go do jednej z 3 kategorii prognostycznych: korzystnego (0 czynników), pośredniego (1-2 czynniki) i niekorzystnego (≥3 czynników) rokowania. Średnie przeżycie chorych wynosi ok. 12 miesięcy.

Podstawą postępowania jest chirurgiczna resekcja nowotworu, jednakże obecność znacznie zaawansowanej zmiany pierwotnej lub mnogich przerzutów często wyklucza tę metodę leczenia. Wówczas podejmowana jest terapia alternatywna mająca na celu opóźnienie rozwoju procesu, dająca choremu możliwie najdłuższe przeżycie z poprawą stanu ogólnego.

Leczenie chirurgiczne

Obecnie przy guzach mniejszych stosuje się zabiegi oszczędzające (*nephron sparing surgery*), natomiast guzy większe, położone centralnie zazwyczaj wymagają radykalnej nefrektomii. Częściowa nefrektomia (metodą otwartą lub laparoskopową) zmniejsza ryzyko wystąpienia zaawansowanej niewydolności nerek. Wykonuje się ją u chorych z guzami < 4 cm, guzami obustronnymi lub guzami w jedynej czynnej nerce, u osób z upo-

Mariusz MIECZKOWSKI
Anna KOHMANN-GOLC

Katedra i Klinika Nefrologii,
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- rak nerki
- nefrektomia radykalna
- nefrektomia oszczędzająca
- inhibitory angiogenezy
- immunoterapia.

Key words:

- renal cell carcinoma
- radical nephrectomy
- nephron-sparing surgery
- angiogenesis inhibitors
- immunotherapy.

Adres do korespondencji:

Mariusz Mieczkowski
Katedra i Klinika Nefrologii,
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM
02-097 Warszawa; ul. Banacha 1a;
Tel. 22 – 599-26-58;
Tel. 22 – 599-16-58;
Fax. 599-16-58
e-mail – mmieczkowski@wum.edu.pl

śledzeniem wydolności nerek, a także przy mnogich, nawracających guzach w zespole von Hippel-Lindau. Pacjenci z niewielkimi zmianami, ale obarczeni wysokim ryzykiem okołoperacyjnym mogą odnieść korzyści z zastosowania krioblacji w połączeniu ze stałym nadzorem onkologicznym.

W pozostałych przypadkach, u pacjentów w stadium I, II, III wg klasyfikacji TNM wykonuje się radykalną nefrektomię. Polega ona na usunięciu nerki wraz torebką tłuszczową i węzłami chłonnymi wnetki, a często także z usunięciem regionalnych węzłów chłonnych oraz adrenalectomią (guzy w górnym biegunie nerki, > 4 cm). W przypadku dużych zmian pierwotnych, można zastosować tromboembolizację tętnicy nerkowej w celu zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych, bądź krioblację. Niestety 30-40% osób poddawanych operacji ma później wznowę procesu rozrostowego [1].

Pacjenci w stadium IV TNM z pojedynczymi przerzutami mogą być również leczeni chirurgicznie. Najczęściej jest to resekcja zmiany pierwotnej i pojedynczych przerzutów. W bardziej zaawansowanych przypadkach, gdzie niemożliwe jest całkowite usunięcie tkanki nowotworowej przeprowadza się tzw. nefrektomię cytoredukcyjną, która często łączona jest z leczeniem hamującym angiogenezę i może istotnie wydłużyć życie chorego - wg różnych źródeł od kilku miesięcy do roku. Zabieg ten wykonywany jest tylko u osób w dobrym stanie ogólnym lub jako zabieg paliatywny w przypadku trudnych do opanowania bólów lub krwawień z zajętego narządu. Może być łączony z resekcją okolicznego narządu (lub tkanki) zajętego przez nowotwór np. części jelita, wątroby, śledziony czy trzustki.

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Poznanie molekularnych podstaw angiogenezy wyznaczyło kierunki rozległych badań nad nowymi sposobami terapii w przypadku RCC i wielu innych nowotworów. Leczenie to polega na blokowaniu różnych ogniw procesu tworzenia naczyń i proliferacji komórek guza, w którym kluczową rolę odgrywają stymulujące angiogenezę: czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF - vascular endothelial growth factor) i czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF - platelet derived growth factor). Czynniki te wiążąc się z odpowiednimi receptorami błonowymi komórek guza i śródbłonnka naczyniowego uruchamiają przekazywanie sygnału do ich jądra [7]. Blokowanie receptorów lub szlaków przekazywania sygnału do jądra komórkowego leży u podstaw nowoczesnej terapii zaawansowanego RCC. Podział stosowanych obecnie leków z tej grupy zależy od punktu uchwytu i mechanizmu działania przedstawiono w Tab. 2 i na Ryc. 1. Wyniki badań klinicznych wykazują, że choć żaden z nich nie prowadzi do wyleczenia, to mogą one istotnie zwolnić progresję choroby i wydłużyć przeżycie chorego.

Niestety, ustalenie optymalnych schematów leczenia RCC wymaga jeszcze wielu szeroko zakrojonych badań. Dlatego, na całym świecie dąży się do leczenia chorych w ramach prób klinicznych, przyjmując zasady terapii sekwencyjnej. W takim schemacie w pierwszej linii u chorych z korzystnym i

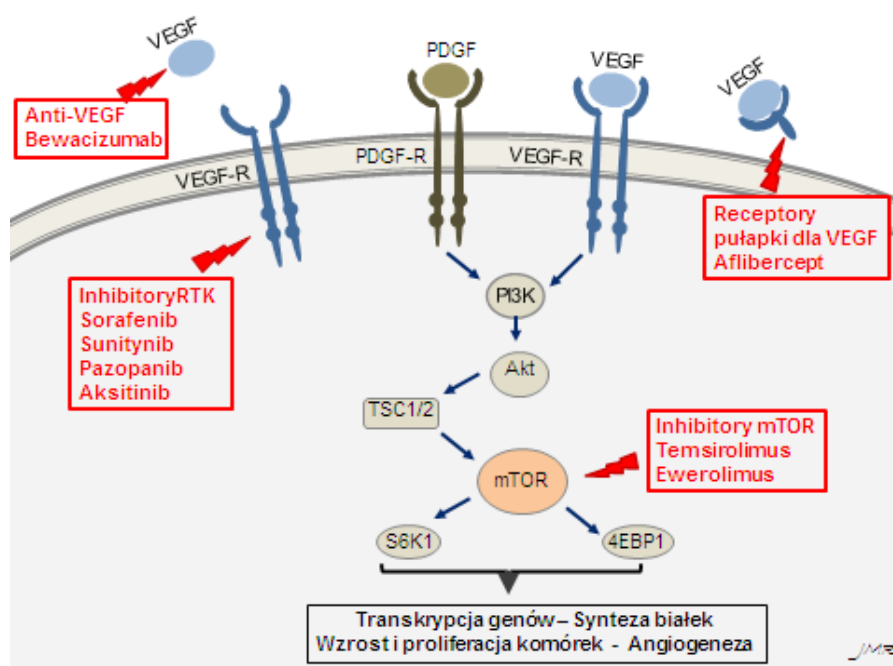
Tabela I
Klasyfikacja TNM raka nerki z 2010 roku wg. 5.
TNM renal cell carcinoma classification in 2010 acc. 5.

Stopień	Guz pierwotny (T - tumor)	Węzły chłonne (N - node)	Przerzuty (M - metastases)	5-letnie przeżycie
I	T1a lub T1b	N0	M0	90-95%
II	T2a lub T2b	N0	M0	70-85%
III	T3a lub T3b lub T3c	N0	M0	45-65%
	T1-3	N1	M0	15-30%
IV	T4	dowolny	M0	10%
	dowolny	N2	M0	10%
	dowolny	dowolny	M1	<5%

T1a - guz < 4cm, T1b - 4-7cm, T2a - 7-10cm, T2b - >10cm (wszystkie ograniczone do nerki)
T3a- szerzy się do żyły nerkowej lub tkanki tłuszczowej wnetki lub okołonerkowej, T3b- guz wrasta do żyły głównej dolnej, ale nie przekracza przepony, T3c- jak T3b ale powyżej przepony,
T4- przekracza powięź Geroty. N0/1- zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, M0/1 - obecność odległych przerzutów.

Tabela II
Leczenie ukierunkowane molekularnie w raku nerki.
Molecularly directed treatment of renal cell carcinoma.

	Grupa	Działanie	Preparaty
1.	Przeciwciała monoklonalne	Wiążą i neutralizują stymulatory angiogenezy (VEGF)	Bewacyzumab Bevacizumab (Avastin)
2.	Niskocząsteczkowe inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (RTK)	Blokowanie transdukcji sygnału poprzez blok wewnątrzkomórkowej domeny receptora	Sorafenib (Nexavar) Sunitynib (Sutent) Pazopanib (Votrient) Aksitinib (Inlyta)
3.	Inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin)	Blokowanie transdukcji sygnału poprzez blok szlaku PI3K/Akt/mTOR	Temsirolimus (Torisel) Everolimus (Afinitor)
4.	Rozpuszczalne receptory pułapki (VEGFR "trap")	Neutralizacja VEGF	Aflibercept (Eylea)



Rycina 1.
Szlak przekazywania sygnału dla czynnika wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF) i miejsca uchwytu dla różnych grup jego inhibitorów.
The signal transduction pathway for vascular endothelial growth factor (VEGF), and the targets different groups of the inhibitors.

pośrednim rokowaniem wg MSKCC stosuje się sunitynib, pazoparib lub bewacyzumab z INF-alfa, a przy niekorzystnym rokowaniu temsirolimus [8]. Przy braku skuteczności leczenia za pomocą w/w zaleca się włączenie ewerolimusu, lub niestosowanego dotychczas inhibitora RTK (np. aksitinibu) [8, 9]. Trwają badania 3 fazy z kolejnym inhibitorem RTK dowinitibem, dotychczasowe wyniki są korzystne [2]. Wreszcie, nowym obiecującym lekiem w leczeniu RCC jest aflibercept, rekombinowane białko fuzyjne spełniające rolę receptora-pułapki, przechodzący obecnie badania II fazy [11].

Immunoterapia i inne metody leczenia

Stosowanie interleukiny-2 lub samego interferonu alfa (INF alfa) jest powoli wypierane przez terapię uwarunkowaną molekularnie. Inne metody leczenia jak: chemioterapia czy stosowanie medroksyprogesteronu są w RCC mało skuteczne. Radioterapia znajduje zastosowanie głównie w przypadku przerzutów do mózgu lub zmian (pierwotnych bądź przerzutowych), powodujących uporczywe bóle (np. nawracające bóle okolicy łoża po usuniętej nerce).

Zasady prowadzenia nadzoru onkologicznego

Zalecenia, co do obserwacji chorego po leczeniu radykalnym są stałym przedmiotem dyskusji w świetle toczących się badań. Uważa się, że ocena guza pierwotnego (T) wg klasyfikacji TNM najlepiej koreluje z

ryzykiem nawrotów. W jednym z przyjętych schematów kontroli po leczeniu, w przypadku guza T1 (ryzyko wznowy ok. 10%), zaleca się okresowe badanie lekarskie z wykonaniem podstawowych badań laboratoryjnych i rtg klatki piersiowej co 6 miesięcy przez okres 5 lat [10]. U osób z guzem T2 (ryzyko wznowy 16-26%), proponuje się dodatkowo wykonanie TK jamy brzusznej w 2, 4, i 5 roku obserwacji, a w przypadku guzów T3 (ryzyko nawrotów 33-43%) – TK jamy brzusznej co roku.

Z kolei wytyczne NCCN (*The National Comprehensive Cancer Network*), również opierające się na klasyfikacji TNM, wydłużają obserwację pooperacyjną do 7 lat [6]. Zalecają one dla stadium I i II kontrolę stanu klinicznego i podstawowych parametrów laboratoryjnych, rtg klatki piersiowej co 6 miesięcy przez 2 lata i jednorazowe wykonanie TK jamy brzusznej 4-6 miesięcy po operacji. Po 2 latach te badania mają być wykonywane w odstępach rocznych przez kolejne 5 lat. Natomiast w stadium III w/w badania należy przeprowadzać częściej – co 4 miesiące przez 2 lata, potem co 6 miesięcy przez 3 lata, i co roku przez kolejne 2 lata, a TK jamy brzusznej po 4-6 miesiącach, a następnie co roku.

Piśmiennictwo:

1. Abara E., Chivulescu J., Clerk N. et al.: Recurrent renal cell cancer: 10 years or more after nephrectomy. *Can. Urol. Assoc. J.* 2010, 4, E45.
2. Angevin E., Grunwald V., Ravaud A. et al.: A phase

II study of dovitinib (TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). *J. Clin. Oncol.* 2011, 29(Suppl.), Abstract 4551.

3. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E.: Cancer statistics. *C.A. Cancer. J. Clin.* 2010, 60, 277.
4. Greene F.L., Page D.L., Morrow M. et al.: *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, Springer, 2010, 479.
5. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al.: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999, 17, 2530.
6. Motzer R.J., Agarwal N., Beard C. et al.: NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2009, 7, 618.
7. Mulders P.: Vascular endothelial growth factor and mTOR pathways in renal cell carcinoma: differences and synergies of two targeted mechanisms. *BJU Int.* 2009, 104, 1585.
8. Oudard S., Elaidi R.T.: Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: Optimizing patient benefit. *Cancer Treat. Rev.* 2012, Epub Jan 28.
9. Rini B.I., Escudier B., Tomkzac P. et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011, 378, 1931.
10. Stephenson A.J., Chetner M.P., Rourke K. et al.: Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J. Urol.* 2004, 172, 58.
11. Wang-Gillam A., Tew W.P., Rothenberg M.L. et al.: A phase I study of subcutaneously administered aflibercept (VEGF trap) in a new formulation in patients with advanced solid tumors. *Invest. New Drug* 2011, Epub Oct 15.