

Rakovina ledviny

informace pro nemocné,
jejich rodiny a lékaře



Připraveno v ARCUS - ONKO CENTRUM

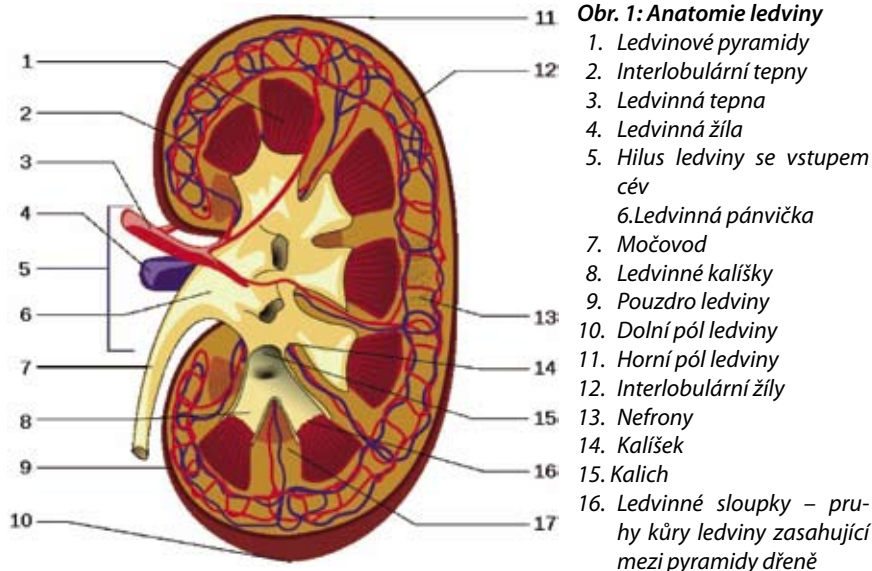
Vážený a milý kliente,

dovolte nám, abychom Vás v této brožurce informovali o způsobech zjišťování rakoviny ledviny, o jejím výskytu, diagnostice a terapii (lécení). Tyto informace, týkající se Vašeho možného onemocnění a případného léčení, přirozeně nenahrazují pohovor s Vaším lékařem.

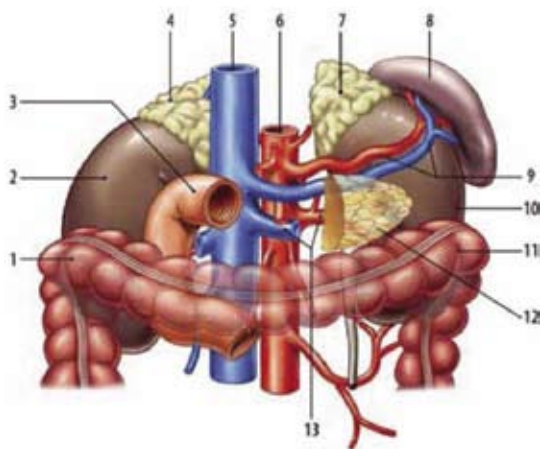
Rakovina ledviny má nejvyšší výskyt na světě právě v České republice. Při včasné diagnóze je velká naděje na její úplné vyléčení. Nové léčebné metody zaručují často při minimální invazi vynikající výsledky. Současná medicína disponuje také mnohem efektivnějšími metodami diagnostiky a léčby (než tomu bylo v minulosti) také pro komplikovanější, dříve prakticky neovlivnitelné situace. Podobně jako u celé řady jiných onemocnění, platí také pro nádorová onemocnění, že dobře informovaný nemocný s aktivním přístupem, který absolvuje časnou diagnostiku a léčbu, má největší šanci na dobré zvládnutí své nemoci. Věříme proto, že následující řádky Vám pomohou získat důležité a užitečné informace o této nemoci a o jejím léčení. ch mužů jsou nemoci prostaty velmi časté a je vhodné je rozpoznat včas.

Ledviny a jejich význam

Ledviny plní v našem organismu velmi důležité a mnohdy nezastupitelné funkce. V ledvinách se tvoří moč, čemuž odpovídá struktura a anatomie ledviny (Obr. 1). V moči se odstraňují z těla některé zplodiny látkové přeměny.



Ledviny, které jsou uloženy za pobřišnicí (tzv.: oblast retroperitonea – viz. Obr. 2), mohou být postiženy celou řadou různých onemocnění. Některá onemocnění mohou být velmi závažná a jednou z těchto nemocí je rakovina ledviny, která se vyskytuje především v dospělém věku.



Obr. 2: Uložení ledvin a jejich vztah k okolním orgánům

1. Jaterní ohbí tračníku (tlusté střevo)
2. Pravá ledvina
3. Dvanáctník
4. Pravá nadledvina
5. Dolní dutá žíla
6. Břišní aorta
7. Levá nadledvina
8. Slezina
9. Slezinná tepna a žíla
10. Levá ledvina
11. Slezinné ohbí tračníku
12. Slinivka břišní
13. Ledvinná tepna a žíla

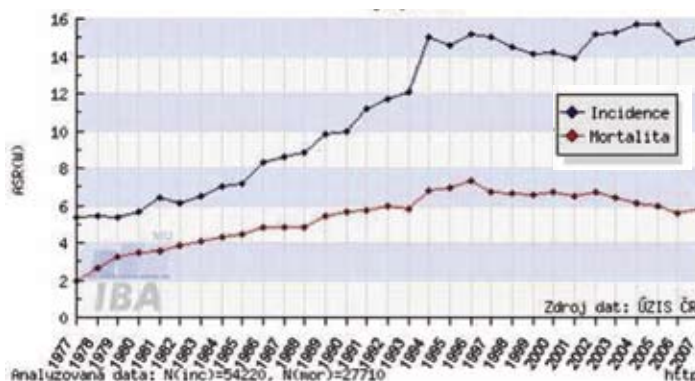
Rakovina ledviny

Rakovina nebo také karcinom ledviny (tradičně, leč nesprávně také označovaný jako tzv.: Grawitzův nádor; kdy německý patolog Grawitz ve své práci z roku 1883 mylně považoval nádor ledviny pro světlou barvu a značný obsah tuku - za zbytek nadledviny uvnitř ledviny) **je nejčastějším nádorem ledvin a také nejzhoubnější urologickým nádorem.**

Výskyt rakoviny ledviny

Rakovina ledviny patří ve vyspělých zemích mezi nejčastější urologické nádory a již několik let má nejvyšší výskyt na světě právě v České republice (viz Graf 1,2). Kromě trvale narůstajícího výskytu (incidence), však i v dnešní době přetrvává také vysoká úmrtnost (mortalita) na rakovinu ledviny.

Graf. 1: Rakovina ledviny má v České republice trvale narůstající výskyt. zdroj dat SVOD a ÚZIS ČR



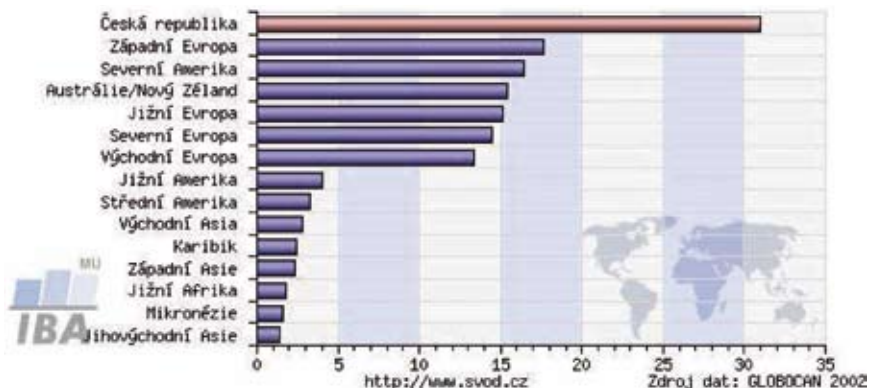
C 64 - ZN ledviny mimo pánevku
Vývoj v čase

Většina nemocných s rakovinou ledviny je starších 55let, ale pravidelně se setkáváme také s mladými, jinak zcela zdravými nemocnými již ve věku kolem 40let.

Graf. 2: Rakovina ledviny má nejvyšší výskyt na světě právě v České republice. Graf ukazuje srovnání incidence karcinomu ledviny v České republice s ostatními regiony světa. Zdroj dat SVOD a ÚZIS ČR.

C 64-C66, C68 - Ledvina a jiné nespecifické . . . , muži

Srovnání incidence všech subkontinentů světa, přepočten na 100 000 osob

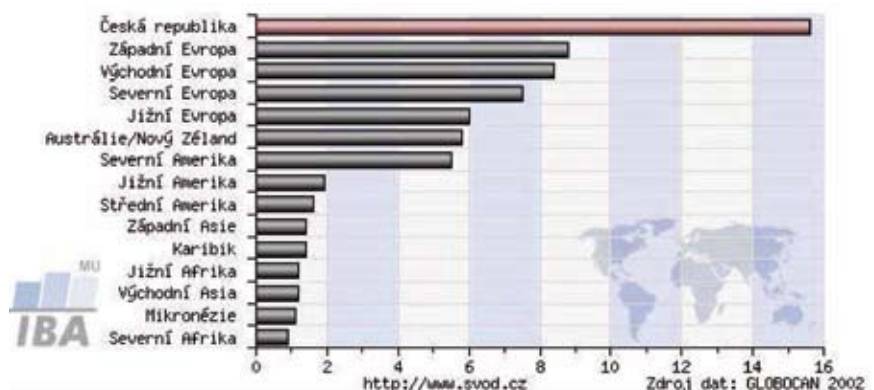


Bohužel se na toto onemocnění ne vždy dostatečně pomýšlí a nebo je problém podceňen, což má za následek, že v rámci ČR je opět velmi vysoká úmrtnost na karcinom ledviny ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi a regiony (viz Graf 3).

Graf. 3: Srovnání mortality na karcinomu ledviny v České republice s ostatními regiony světa.

C 64-C66, C68 - Ledvina a jiné nespecifické . . . , muži

Srovnání mortality všech subkontinentů světa, přepočten na 100 000 osob

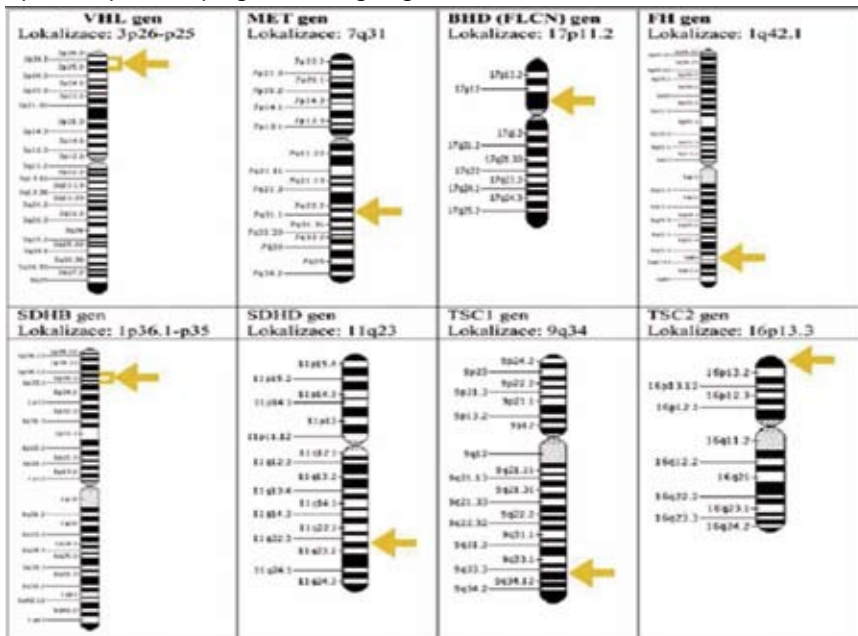


Rakovina ledviny a genetické faktory

Během posledních let prodělal výzkum problematiky rakoviny ledviny bouřlivý vývoj v řadě směrů a ohledů. Zlepšují se naše představy o patofyziologii karcinomu ledviny i diagnostické a terapeutické metody. Výzkum posledních let například potvrdil přinejmenším sedm odlišných genů (Obr. 3), které mají spojitost s rakovinou ledviny.

Obr. 3: Přehled genů, u kterých byla prokázána spojitost s rakovinou ledviny

Upraveno podle <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/>



Význam genetických faktorů spojených se zvýšeným rizikem rozvoje rakoviny ledviny nabývá s přibývajícimi poznatky na významu. VHL gen (von Hippelův-Lindauův gen a choroba) je asi nejznámější ze sedmi již dříve zmíněných genů, kdy jeho poškození (mutace) je jasně spojena se zvýšeným výskytem rakoviny ledviny v takto ohrožených rodinách. Podobně jako u jiných nádorů s vysokým rodinným výskytem je také u karcinomu ledviny stále více diskutována problematika tzv.: familiárních karcinomů. Při sledování rodin, ve kterých se vyskytla rakovina ledviny, v delším časovém intervalu, lze nalézt další příbuzné, u kterých byl také diagnostikován karcinom ledviny. Toto zjištění dále podporuje význam rizika hereeditárních genetických faktorů (Gudbjartsson T et al).

Každý z těchto genů je spojen s jistými odlišnostmi, které se projevují v rozdílné histologii, jiném klinickém průběhu a také rozdílné odpovědi na léčbu. Nicméně patofyziologické uplatnění těchto genů má obdobný společný vliv ve smyslu ovlivnění metabolických pochodů týkajících se kyslíku, železa, energie nebo dalších substancí zapojených do základního buněčného metabolismu v Krebsově cyklu kyseliny citrónové. Vzhledem k těmto současným zjištěním je v tomto ohledu na rakovinu ledviny nově pohlíženo také jako na metabolické onemocnění (Linehan WM et al).

Rakovina ledviny a rizikové faktory

Mezi uznávané **rizikové faktory rakoviny ledviny**, jejichž přehled je uveden v následující tabulce (Tab. 1), patří především **kouření** cigaret, **hypertenze** a také **obezita**. Kouření je považováno za zjevný a definitivní rizikový faktor při vzniku rakoviny ledviny. Vliv obezity na zvýšené riziko karcinomu ledviny nemá zcela objasněný mechanismus, ale předpokládá se vliv hormonální dysbalance či větší depo liposolubilních chemických kancerogenů právě v tukových tkání u obézních. Kromě těchto základních faktorů se zejména na vzniku karcinomu ledviny podílejí také **průmyslové a chemické kancerogeny**, zejména kontakt s ropnými produkty, aromatickými uhlovodíky, azbestem nebo těžkými kovy. Mezi další kancerogenní látky spojené s výskytem rakoviny ledviny patří také herbicidy, některá rozpouštědla, polyvinylchlorid a vylodiny vznikající při spalování fosilních paliv. Znečištění životního prostředí se proto dává do souvislosti s vyšším výskytem karcinomu ledviny ve východní Evropě. Vyšší riziko může souviset s expozicí ozáření, s abúzem anabolických steroidů či s některými dalšími preparáty, například s nefrotoickým efektem (fenacetin). Mezi rizikové faktory dále patří vysoká konzumace červeného a uzeného masa. Rovněž **dietní návyky** tedy hrají jednu z klíčových rolí v etiopatogenezi karcinomu ledviny. Určité riziko onemocnění mají také pacienti s chronickým selháváním ledvin a pacienti s polycystickými ledvinami. Bývá uváděna souvislost s chronickou dialyzační léčbou, kde je rozvoj karcinomu dáván do souvislosti se vznikem mnohočetných cyst. Nádory jsou v těchto případech častěji mnohočetné a z histologických typů dominuje papilární renální karcinom (kolem 50 %). Nepochybný je také podíl již zmíněných genetických faktorů, kdy však k poškození důležitých genů (mutace) může souviset s chybami v dietních návycích či s expozicí a vdechování kouře u ostatních členů rodiny (pasivní kouření).



Tab. 1: Přehled rizikových faktorů rakoviny ledviny (RCC) (Kolombo I et al):

Kouření cigaret	Kouření je zodpovědné asi za 27-37% RCC u mužů a asi za 10-24% u žen. U těžkých kuřáků se zvyšuje riziko RCC přibližně 2-3krát (80). Nekuřáctví je považováno za neúčinnější profylaxi RCC (93).
Hypertenze & medikamentózní léčba	Hypertenze a její medikamentózní léčba patří k častým nálezům u nemocných s RCC. Kausální mechanismus není znám, mezi diskutované látky patří chronicky aplikovaná diuretika (104).
Obezita	Hormonální dysbalance a větší objem tukové tkáně jako depo pro liposolubilní kancerogeny patří k diskutovaným, dosud však ne zcela jasným mechanismům vlivu obezity na rozvoj RCC (8,85).
Chronické renální insuficience & dialýza & vznik mnohočetných cyst	Významné riziko RCC představuje terminální stádium chronické renální insuficience a také polycystické ledviny. Je zde souvislost s chronickou dialýzou, kde je rozvoj RCC spojen se vznikem mnohočetných cyst. RCC se vyvíjejí dříve a často mnohočetně. Histologicky u dialyzovaných pacientů dominuje papilární RCC (kolem 50 %).
Průmyslové & chemické kancerogeny	Mezi nejčastější kancerogenní látky spojované s výskytem RCC patří: ropné produkty, aromatické uhlovodíky, azbest, těžké kovy, herbicidy, některá rozpouštědla, polyvinylchlorid a zplodiny vznikající při spalování fosilních paliv (53, 64, 70).
Abusus léků a drog	Byla popsána souvislost RCC s abúzem anabolických steroidů (13) či s některými dalšími preparáty, například s nefrotoxickým efektem (fenacetin)(104) či zvýšením rizika při abúzu amfetaminu (168).
Dietní návyky	Dietní návyky zřejmě hrají jednu z klíčových rolí v etiopatogenezi karcinomu ledviny (65). Mezi rizikové faktory patří především vysoká konzumace červeného a uzeného masa (40).
Genetické faktory	Je známo několik forem hereditárně vázaného RCC. K nejnámějším patří von Hippel-Lindauova (VHL) choroba, jejíž součástí je i familiární výskyt karcinomu ledviny. Výzkum potvrdil přinejmenším sedm odlišných genů (přehled v Tab. 2), které mají spojitost s RCC (88).
Imunosuprese & záření	Vyšší riziko může také souviset s imunosupresivní léčbou například po transplantaci nebo s expozicí ozáření (51, 128, 159).

Prevence a možnost časné diagnostiky karcinomu ledviny s ohledem na rizikové faktory

Na základě současných poznatků o etiologii a rizikových faktorech rakoviny ledviny je možné rámcově navrhnout některé užitečné zásady pro prevenci a vytipovat nejvíce rizikové skupiny nemocných, u nichž by pravidelné sledování a využití zobrazovacích metod mohlo přispět k časnému záchytu tohoto závažného onemocnění. Základem prevence rakoviny ledviny by mělo být vyloučení kuřáctví a udržování ideálního indexu tělesné hmotnosti jako prevence obezity. Strava by tedy měla zahrnovat pravidelnou hojnou konzumaci ovoce, zeleniny a vlákniny se současným omezením kalorického příjmu, zejména živočišných tuků - především z červeného masa. Vyšší konzumace karotenů v ovoci a zelenině má protektivní účinek s ohledem na výskyt tohoto onemocnění. **Za nejvýznamnější aspekt primární prevence rakoviny ledviny je považováno nekuřáctví a redukce obezity.** Pravidelně by měli být s ohledem na možnost časného záchytu karcinomu ledviny sledováni pacienti v terminálním stadiu chronického selhávání ledvin, pacienti s polycystickými ledvinami a nemocní léčení chronickou dialyzační léčbou a samozřejmě rodinní příslušníci při výskytu geneticky podmíněného karcinomu ledviny v rodinách zatížených výskytem některého se sedmi známých genů, které mají spojitost s rakovinou ledviny.

Rakovina ledviny a její nejčastější varianty

Nejčastější variantou je světlobuněčný karcinom ledviny, který vychází z epitelálních buněk proximálního tubulu. Druhou nejčastější variantou je papilární karcinom, který vychází z epitelálních buněk distálního tubulu a který představuje asi 10–15 % případů. Chromofobní karcinom představuje asi 5 % karcinomů ledviny a jedná se o další histologický subtyp rakoviny ledviny, který vyrůstá z kortikální části společných vývodů. Ještě vzácnější variantou uváděnou mezi „klasickými“ RCC v dřívějších klasifikacích je karcinom ze sběrných kanálků (Belini). Pro úplný přehled pak poslední klasifikace rozdělující tumory z renálních buněk (podle WHO z roku 2004) uvádí další nově zařazené subtypy, které jsou však ještě vzácnější. Světlobuněčný karcinom ledviny je typicky mikroskopicky tvořen velkými vodojasnými buňkami (vysoký obsah glykogenu a tuků), případně buňkami s granulární cytoplazmou. Vzácněji mohou být přimíšeny buňky vřetenovité nebo sarkomatoidní. Právě sarkomatoidní transformace nádoru, která může postihnout všechny histologické subtypy karcinomu ledviny je spojena obvykle s horší prognózou v důsledku značné agreivity takto sarkomatoidně dediferencovaného karcinomu ledviny. Histologické vyšetření nádoru patří mezi důležitá vyšetření, kdy je stanoven tzv.: histopatologický grade, který patří mezi důležité prognostické faktory. Byla již popsána řada klasifikací hodnotících histopatologický grade. Nejčastěji je používán nukleární (hodnotí buněčná jádérka) grading dle Fuhrmanové (Tab. 2), který představuje významný nález a prognostický faktor.

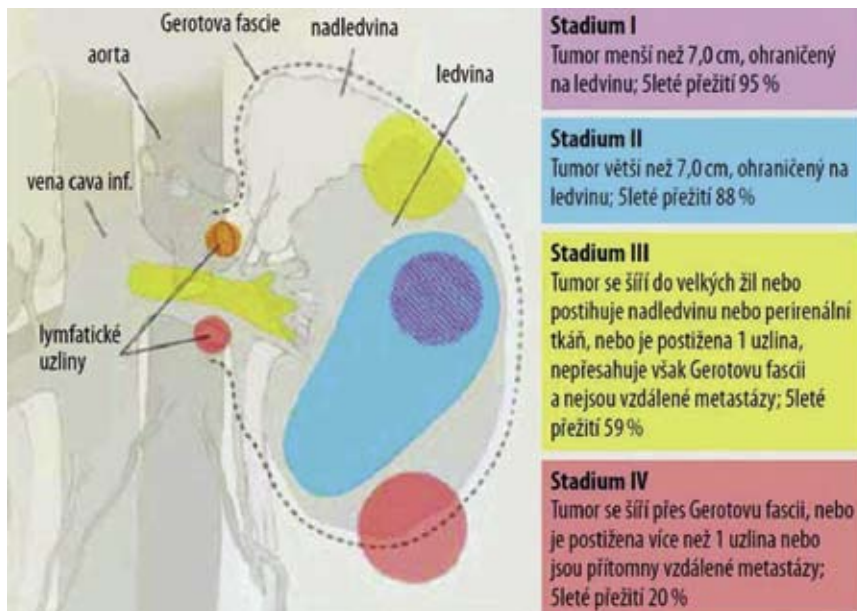
Tab. 2: Nukleární grading RCC dle Fuhrmanové

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

Rakovina ledviny - její růst, šíření a klasifikace

Nádor může vzniknout v kterékoliv části ledviny a je v počátku obvykle kulovitého tvaru a dobře ohraničený. Nádor se může šířit jednak přímým růstem nebo může dojít k rozsevu v krevním či lymfatickém řečišti i do vzdálených orgánů. Kromě histologie je při rozhodování o léčbě také velmi důležitý rozsah nemoci, který hodnotíme pomocí mezinárodně uznávané TNM klasifikace. V systému TNM klasifikace je písmeno T je odvozeno od slova Tumor (nádor), N od slova Noduli (uzliny) a M od metastázy a toto zhodnocení a posouzení nám umožňuje zpřesnění nálezu a prognózy (Obr. 4).

Obr. 4: Schématické znázornění stanovení klinického stádia (TNM) u karcinomu ledviny



Obr. 4: Stanovení klinického stádia (TNM) u karcinomu ledviny a možnost orientačního odhadu 5letého přežití pro jednotlivá stádia onemocnění.

Anatomicko-patologické faktory zahrnující velikost nádoru, přítomnost žilní invaze, infiltrace ledvinného pouzdra či pánevičky nebo přilehlé tukové tkáně a nadledviny, nebo postižení uzlin či přítomnost metastáz představují významné prognostické faktory u rakoviny ledviny, které mohou být klasifikovány pro klinické a vědecké účely. V tomto ohledu je obecně doporučováno využití TNM klasifikace karcinomu ledviny, která je průběžně upravována a zpřesňována aby vyhovovala stávajícím poznatkům. V současnosti používáme TNM klasifikaci zavedenou v roce 2009 (Tab. 3).

TNM klasifikace karcinomu ledviny:

TNM klasifikace zhoubných novotvarů představuje nejvíce používaný způsob klasifikace rozsahu nádorového šíření. Klasifikace TNM představuje rozsah čili staging nádorového onemocnění. Určují se tři základní parametry:

T (Tumor) - velikost a rozsah primárního tumoru,

N (Nodus) - postižení lymfatických uzlin, do kterých odtéká lymfa z postižené oblasti (regionální uzliny)

M (Metastasis) - přítomnost vzdálených metastáz

V současnosti je platné a používané sedmé vydání TNM z roku 2009 (TNM Classification of Malignant Tumours, Seven Edition, 2009), které poskytuje nové, mezinárodně dohodnuté standardy k popisu a kategorizaci stadií a šíření nádorů.

Tab. 3: Klasifikační systém TNM pro RCC z roku 2009

<p>T - Primární nádor</p> <p>TX primární nádor nelze hodnotit T0 bez známek primárního nádoru</p> <p>T1a nádor 4,0 cm nebo méně, ohraničený na ledvinu</p> <p>T1b nádor větší než 4,0 cm ale ne větší než 7,0 cm, ohraničený na ledvinu</p> <p>T2 nádor větší než 7,0 cm v největším rozměru, ohraničený na ledvinu</p> <p>T2a nádor větší než 7,0 cm ale ne větší než 10,0 cm, ohraničený na ledvinu</p> <p>T2b nádor větší než 10,0 cm, ohraničený na ledvinu</p> <p>T3 nádor se šíří do velkých žil nebo postihuje perirenální tkáň, nepřesahuje však Gerotovu fascii</p> <p>T3a nádor se šíří do ledvinné žíly nebo do jejích segmentálních větví (větve obsahující svalovinu) nebo infiltruje perirenální tuk či renální sinus (peripelvický tuk), nepřesahuje však Gerotovu fascii</p> <p>T3b nádor se šíří do dolní duté žíly pod bránici</p> <p>T3c nádor se šíří do dolní duté žíly nad bránici, nebo infiltruje stěnu dolní duté žíly</p> <p>T4 nádor se šíří přes Gerotovu fascii nebo infiltruje přilehlou nadledvinu</p>
<p>N - Regionální mizní uzliny (hilové, břišní paraaortální a parakavální)</p> <p>NX regionální mizní uzliny nelze hodnotit N0 v regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy</p> <p>N1 metastáza v jedné regionální mizní uzlině</p> <p>N2 metastázy ve více než jedné regionální mizní uzlině</p>
<p>M - Vzdálené metastázy</p> <p>MX vzdálené metastázy nelze hodnotit</p> <p>M0 nejsou vzdálené metastázy</p> <p>M1 vzdálené metastázy</p>
<p>TNM stádia:</p> <p>Stadium I T1 N0 M0</p> <p>Stadium II T2 N0 M0</p> <p>Stadium III T3 N0 M0 T1, T2, T3 N1 M0</p> <p>Stadium IV T4 jakékoliv N M0 jakékoliv T N2 M0 jakékoliv T jakékoliv N M1</p>

Podrobnější vysvětlení TNM klasifikace je k dispozici na <http://www.uicc.org/tnm>

Rakovina ledviny a její příznaky:

Podobně jako celá řada jiných nádorů **bývá rakovina ledviny v počátečních stádiích obvykle zcela bezpříznaková** (asymptomatická). Do základní skupiny tří nejčastějších příznaků (triády symptomů) rakoviny ledviny patří přítomnost krve v moči (hematurie), což je nejčastější prvotní symptom (průměrně u 60 % nemocných), dále bolest v bederní krajině (průměrně u 45 % nemocných) a hmatný nádor (průměrně u 35 % nemocných). Obecně lze konstatovat, že nádory které se již projeví některým z manifestních příznaků bývají pokročilejšího stádia. Naštěstí s rychlým rozšiřováním zobrazovacích metod je však již dnes řada nemocných diagnostikována ještě v době, kdy nemají žádné obtíže. Přibližně u 30 % pacientů s rakovinou ledviny nacházíme další projevy nádoru (tzv.: paraneoplastické projevy). Mezi nejčastější paraneoplastické projevy rakoviny ledviny patří: vysoký krevní tlak (hypertenze), zvýšená hladina červených krvinek (polycytémie) nebo naopak chudokrevnost (anemie), zvýšená hladina krevního vápníku (hyperkalcémie), amyloidóza nebo jaterní porucha (hepatopatie známá také jako Staufferův syndrom). Mezi projevy Staufferova paraneoplastického syndromu patří nález abnormálních jaterních testů nebo zvětšení jater (hepatomegalie) a celá řada dalších projevů. Mezi další možné projevy rakoviny ledviny patří například také horečky, zvýšená sedimentace erytrocytů nebo abnormální hodnoty bílých krvinek a krevních destiček (leukopenie, trombocytóza či trombocytopenie) nebo sklon k žilním zánětům a trombózám. Menší skupina pacientů má příznaky způsobené metastatickým postižením jiných orgánů, jako jsou kostní příhody (bolesti kostí nebo patologická fraktura při metastatickém postižení skeletu), neurologické poruchy při metastázách v nervové soustavě nebo kašel při metastatickém postižení plic. Nespecifickou známkou generalizovaného onemocnění může být úbytek na váze až kachektizace, přetrvávající subfebrilie nebo únava. V současné době se také objevuje velký počet nádorů ledvin, které nevykazují žádné příznaky a jsou zjištěny zcela náhodně při ultrazukovém vyšetření. Nemocný je například vyšetřován pro žlučnickové obtíže a při prováděném ultrazuku břicha nalezne lékař náhodně i tumor na ledvině.

Diagnostika

Pro časnou diagnostiku karcinomu ledviny jsou podobně jako pro řadu dalších tumorů nejdůležitější moderní zobrazovací metody. Ultrasonografie patří mezi nejdostupnější metody umožňující zobrazení ledvin. Ještě přesnější posouzení stavu a nálezu je možné pomocí CT vyšetření nebo v některých případech MRI magnetická rezonance, které se značnou spolehlivostí ozřejmit povahu zjištěné expanze ledviny a případně jí odlišit od jiných nálezů než jakým je karcinom ledviny. K běžným laboratorním vyšetřením patří chemická analýza moči, mikroskopické vyšetření močového sedimentu a krevní rozbor. Pokud vznikne podezření na onemocnění ledvin, pacient je podle potřeby dále odeslán buď k urologovi, nebo k nefrologovi. Urolog je chirurgický specialista, který operačně řeší například nádory ledvin a močových cest, kameny v močových cestách ap. V minulosti před érou moderních zobrazovacích metod (ultrasonografie, CT vyšetření) byl karcinom ledviny poměrně často diagnostikován právě na základě paraneoplastických projevů lékaři interních oborů – tzv.: "nádor internistů". Později s nástupem moderních radiologických zobrazovacích technik (ultrasonografie, CT, MRI atd.) se primárně tyto nádory zjišťovaly v rámci těchto vyšetření na radiodiagnostických odděleních - tzv.: "nádor radiologů".

Chirurgická léčba rakoviny ledviny

Úplné vyléčení nemocných s rakovinou ledviny je obvykle možné pouze ve stádiu lokalizovaného onemocnění. Vzhledem ke značné odolnosti rakoviny ledviny vůči ozařování (radiorezistence) i vůči chemoterapii (chemorezistence) je **základním způsobem léčby provedení chirurgického odstranění nádoru**. V minulosti, kdy jsme se setkávali především již s pokročilými nádory, byla nejčastějším způsobem léčby radikální nefrektomie (kompletní odstranění nádorem postižené ledviny). V současnosti, kdy se nádory díky lepší dostupnosti a častějšímu používání zobrazovacích technik (ultrasonografie, CT, MRI atd.), zjišťují v časnějších stádiích nemoci (T1a), je základním způsobem chirurgického výkonu provedení částečné (parciální) resekce té části ledviny, která je nádorem postižena. Metoda se také nazývá jako tzv.: – **nefron sparing surgery** (metoda šetří zdravou tkáň ledviny, která není nádorem postižena). Resekční výkony šetřící tkáň ledviny při karcinomu ledviny, se tak staly součástí oficiálních urologických guidelines. Indikace pro nefron sparing surgery jsou dle Guidelines Evropské a Americké urologické společnosti rozdělena do následujících kategorií :

- absolutní (anatomicky nebo funkčně solitární ledvina)
- relativní (fungující protějščí ledvina, jenž by mohla v budoucnosti zmenšit svoji funkci)
- elektivní (lokalizovaný jednostranný renální karcinom se zdravou protilehlou ledvinou)

Dlouhodobého výsledky u takto léčených pacientů jsou z onkologického hlediska podobné těm, které jsou pozorovány po radikální nefrektomii. Dále mnohé studie prokazují, že pacienti, u kterých byla provedena radikální nefrektomie, mají ve srovnání s nemocnými po provedené resekci ledviny zvýšené riziko zhoršení renálních funkcí, které může vyústit až v chronické selhání ledvin a řadu dalších komorbidit, což vede k ohrožení kardiovaskulárního systému. To je hlavní důvod proč se dnes urolog snaží preferovat parciální resekce pro karcinomy ledviny zjištěné v časném stádiu nemoci, pokud je to technicky možné. Standardním způsobem pro resekce karcinomu ledviny je stále otevřený operační výkon.

Pro provedení chirurgického zákroku na ledvině je možné využít více typů incizí (Obr. 5 A,B,C,D). Již zde se zohledňuje konstituce nemocného (štíhlý, obézní), velikost a rozsah vlastního nádorového onemocnění, předchozí operace a jizvy a také preference nemocného a operátora. K výkonu mohou být použity také dle zkušeností a preferencí chirurga vertikálně vedené incize - řezy (pararektální, transrektální incize nebo horní střední laparotomie), opět s ohledem na lokální nález a na případný rozsah výkonů. Řada pracovišť včetně našeho preferuje pro radikální transperitoneální nefrektomii subkostálně vedenou incizi, kterou je možné dle potřeby rozšířit dozadu směrem k páteři (laparolumbotomie) nebo směrem dopředu až přes střední čáru zvláště pokud je součástí výkonu extrakce nádorového trombu zasahujícího do dolní duté žíly. V případě, že bude současně proveden také kontralaterální výkon (další patologické tumorózní ložisko na protilehlé ledvině či nadledvině atd.) nebo že se jedná o velmi objemnou nádorovou masu můžeme rozšířit řez na oboustranně vedenou subkostální incizi (chevron incize). Pro již zmíněné resekční výkony obvykle preferujeme provedení operace extra-peritoneálním přístupem z lumbotomie.

Obr. 5 A,B,C,D: Příklady možných operačních přístupů pro otevřené operace



Obr. 5 A,B,C,D: Příklady možných operačních přístupů pro otevřené operace pro karcinom ledviny, kdy vlastní incize je volena na základě individuálních nálezů, lokalizace, velikost, uložení tumoru, nutnosti provedení dalších výkonů (lymfadenektomie, bilaterální tumory, tumor v dystopické ledvině, nutnost nefroureterektomie), s ohledem na předchozí operační výkony, zvyklostech a zkušenostech daného pracoviště atd. Obr. 5 A: Interkostálně vedená lumbotomie. Obr. 5 B: Střední laparotomie. Obr. 5 C: Subkostální incize. Obr. 5 D: Chevron incize (možno rozšířit jako tzv.: Mercedes Benz incizi).

Otevřený operační přístup je však spojen s nezanedbatelným rizikem vzniku kýly v jizvě či s rizikem ochablosti (parézy) přilehlé části lumbální oblasti a břišní stěny. Hledaly se proto podobně jako pro další chirurgické postupy alternativní způsoby řešení, které by mohly být použity ve vybraných případech a byly přitom méně invazivní. Vhodným miniinvazivním postupem pro provedení radikální nefrektomie se ukázala být laparoskopie, případně s jejími dalšími modifikacemi jako jsou daVinci robotické operace využívající flexibilní nástroje s technologií (Obr. 6) či singl port techniky. Laparoskopický přístup či daVinci robotická operace nám umožňuje dodržet důležité chirurgické principy otevřených operací, jakými jsou časná kontrola nad hilovými ledvinovými cévami před manipulací s nádorem, široká mobilizace Gerotovy fascie a celého tukového pouzdra ledviny, vyhnutí se traumatizace nebo ruptuře tumoru, nedotčené vyjmutí tumoru a dle potřeby může provedena také adrenalektomie či odstranění celého močovodu (nefroureterektomie) atd. V rukou zkušených laparoskopických urologických operátorů (22, 49 157) může být laparoskopická radikální nefrektomie považována za zlatý standard v péči o pacienty s lokalizovaným (T1 - T2) karcinomem ledviny a po technické stránce respektuje zásady radikální urologické operativy.

Obr. 6.A,B: Řada specializovaných center dnes provádí operace rakoviny ledviny pomocí robotického systému daVinci (Intuitive Surgical®, USA).



Obr. 6 A: Detaily některých běžně používaných robotických nástrojů disponujících technologií Endowrist®.



Obr. 6.B. Jednotlivé hlavní komponenty robotického systému daVinci (Intuitive Surgical®, USA). Ovládací konzola robotického operátora, patientská konzola, přístrojová multifunkční sestava pro insuflaci kapnooperitonea, zdroj studeného světla, elektrokoagulační a odsávací jednotka atd. na operačním sále pro robotickou chirurgii.

Již zmínění miniinvazivní techniky, kterými jsou laparoskopická a daVinci robotická nefrektomie umožňují zkušenému chirurgovi dodržet základní onkologická pravidla při operacích pro rakovinu ledviny (Tab. 4).

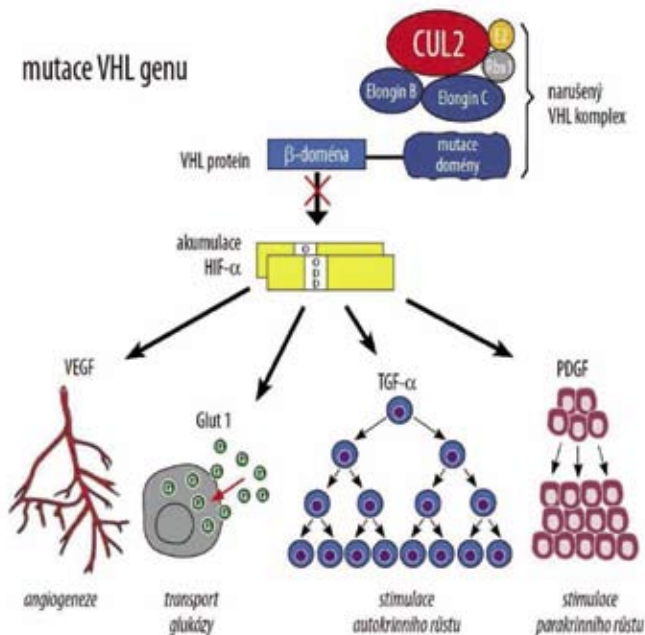
Tab. 4: Základní onkologická pravidla radikální nefrektomie pro rakovinu ledviny

♦ včasná kontrola a podvaz renálních cév ještě před manipulací s nádorem*
♦ široká resekce celé ledviny včetně okolního tukového pouzdra s Gerotovou fascií
♦ prevence traumatizace nebo ruptury nádoru v průběhu výkonu
♦ zajištění intaktní extrakce preparátu pro následné histologické vyšetření

Nový zlatý standard systémové léčby – biologická léčba:

Současný vývoj nových léčebných strategií cílené molekulární systémové léčby přináší prostor pro další zkvalitnění komplexní péče o nemocné s metastazujícím karcinomem ledviny a překonává tak výsledky v minulosti zaznamenané i při režimech používajících imunoterapii či její kombinací s chemoterapií. Tuto novo léčbu, které byla vyvinuta na základě nových poznatků o molekulární patofyziologii rakoviny ledviny (Obr. 7), nazýváme jako léčbu biologickou.

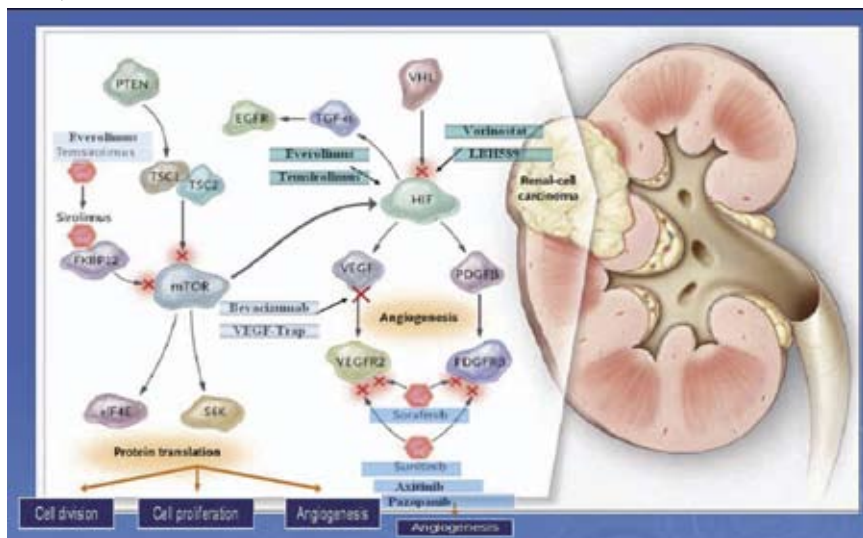
Obr. 7: Schéma molekulární patofyziologie rozvoje rakoviny ledviny - RCC.



Obr. 7: Schéma molekulární patofyziologie rozvoje RCC. Inaktivace či defekt tumor supresorového von Hippel-Lindau (VHL) genu má za následek absenci VHL genového produktu (pVHL), což při nedostatku pVHL v buňkách vede k akumulaci vysokých hladin HIF faktoru (hypoxic-inducible factor). Jedná se o známý mechanismus, který aktivuje několik patofyziologických kaskád jež se především prostřednictvím angiogeneze uplatňují v rozvoji a progresi RCC. Mezi mediátory angiogeneze patří především VEGF faktor (vascular endothelial growth factor) a PDGF faktor (platelet-derived growth factor) jež prostřednictvím erythropoetinu vedou k zvýšení produkce erytrocytů a zvýšení metabolismu u Glut-1 a TGF- α faktoru (transforming- growth factor) a tím ke stimulaci autokrinního růstu.

Jak již bylo uvedeno v úvodu stále se setkáváme s nemocnými, kdy se rakovina ledviny dostala do pokročilého stádia nemoci. Pro tyto nemocné je novým zlatým standardem systémové terapie již zmíněná efektivnější léčba využívající nově vyvinuté preparáty, které souhrnně označujeme jako cílená či biologická léčba. Jedná se o již schválené a v klinické praxi nově používané léky pro léčbu metastazujícího karcinomu ledviny, mezi něž patří sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), bevacizumab (Avastin®), temsirolimus (Torise!®), everolimus (Afinitor®) nebo pazopanib (Votrient®). Jedná se o preparáty, jejichž základní porotinádorový efekt (Obr. 8) vychází z blokády nově objevených patofyziologických pochodů, které se uplatňují při rozvoji rakoviny ledviny

Obr. 8: Schéma základních mechanismů působení preparátů cílené biologické léčby na patofyziologii RCC.



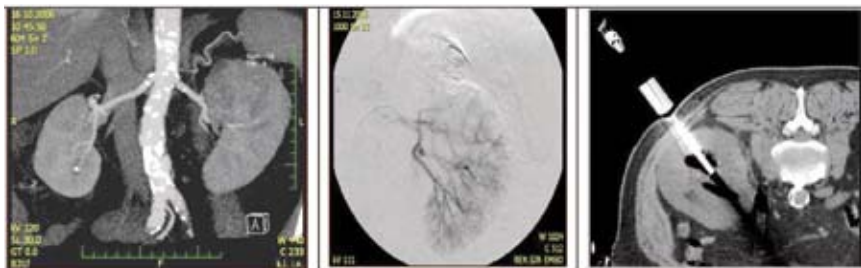
Obr. 8: Základní principy a mechanismy působení již užívaných a zkoumaných preparátů pro cílenou léčbu metastazujícího karcinomu ledviny (RCC) a jejich schématické znázornění efektu na patofyziologické kaskády uplatňující se u RCC.

Pro zřejmý pokrok v systémové léčbě metastazujícího karcinomu ledviny, který přináší pro nemocné biologická léčba, se toto odrazilo v nových standardních postupech a **biologická léčba se již v r. 2007 stala doporučenou v 1. i v 2. linii léčby metastazujícího karcinomu ledviny v platných doporučeních European Association of Urology (EAU Guidelines).**

Embolizace tumoru, radiofrekvenční ablace, kryoablace:

V rutinní praxi se setkáváme s nemocnými, u kterých byl nově diagnostikována rakovina ledviny, ale kteří mají významná přidružená onemocnění nebo se již jedná o staré a křehké nemocné. Konvenční operační chirurgická léčba se pro řadu z nich jeví jako neúnosně riziková. V některých případech se u malých nádorů s nízkým rizikem progresu jeví pouhé sledování nálezu. Při správném výběru nálezu a aktivním sledování se jedná o bezpečný postup, který nemocné ušetří před rizikem invazivních výkonů. Pro celou řadu dalších rizikových nemocných se jako optimální jeví využít miniinvazivní alternativní postupy, mez které patří například selektivní embolizace tumoru, radiofrekvenční ablace nebo kryoablace tumoru atd.

Obr. 9 A,B,C Názorný příklad selektivní embolizace pro rakovinu ledviny a následného provedení radiofrekvenční ablace u nemocného, kde by standardní chirurgická léčba byla příliš zatěžující.



Obr. 9 A,B,C Karcinom horního pólu levé ledviny v CT zobrazení u nemocného s neúnosným operačním rizikem. Nález řešen v lokální anestézii nejprve selektivní transkatetrální arteriální embolizací se záměrem snížit riziko krvácení a zlepšit efekt následné radiofrekvenční ablace.

Integrace lokální a systémové léčby

Jak již bylo zmíněno dříve, je chirurgická léčba u rakoviny ledviny nenahraditelná. Kromě odstranění primárního nádoru ledviny jsou úspěšně prováděny operace odstraňující také vzdálené metastázy, pokud je to technicky možné a pro nemocného únosné. Současnosti se za optimální postup považuje integrace lokální (resekce metastáz) a systémové biologické léčby.

Ve vybraných případech může být vhodné doplnit léčbu o radioterapii či radiochirurgii, pro což jsou v současnosti využívány moderní sofistikované technologie (Obr. 10 A,B).

Obr. 10 A,B: Nové sofistikované technologie pro radioterapii či radiochirurgii



Obr. 10 A Lineární urychlovač vybavený technologií pro radioterapii řízenou obrazem (IGRT)



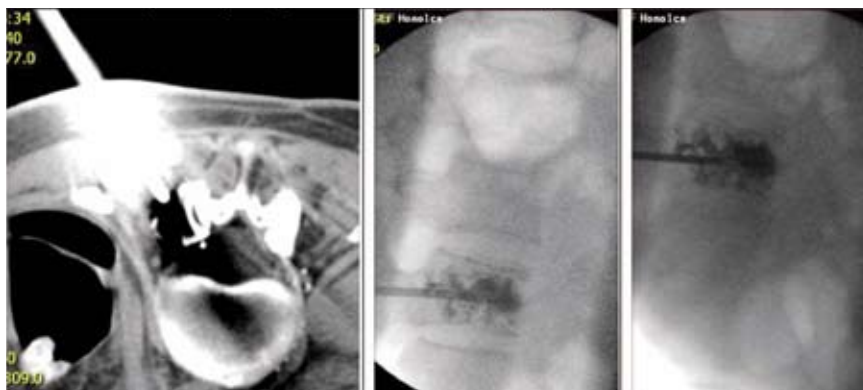
Obr. 10 B Leksellův gama nůž Perflexion

Komplexní a individualizovaná péče o nemocné s rakovinou ledviny

Konvenční chirurgické zákroky mají své pevné místo v léčbě metastáz rakoviny ledviny, podobně jako při ošetření primárního nádoru však současné medicínské technologie poskytují alternativní miniinvazivní techniky pro situace, kdyby konvenční chirurgický zákrok byl pro nemocného příliš zatěžující či neúnosný. Příkladem lze uvést v minulosti náročné ošetřování metastáz v páteři či v pánvi. Kromě konvenčních chirurgicko-ortopedických intervencí v péči o nemocné se kostními postiženími se také zde stále více uplatňují nové miniinvazivní postupy (vertebroplastiky, cementoplastiky, selektivní embolizace a radiofrekvenční ablace atd.). Pro kostní metastázy karcinomu ledviny je charakteristické, že se obvykle chovají značně destruktivně a jsou vysoce vaskularizované, takže jejich léčba v minulosti byla velmi obtížná.

V minulosti nebyl k dispozici léčebný režim, který by snižoval riziko rozvoje kostních komplikací (SREs) u nemocných s kostními metastázami u karcinomu ledviny. Při metastatickém postižení skeletu je v rámci komplexní léčby podobně jako u řady dalších solidních tumorů indikována léčba zoledronátem (Zometa®), která významně snižuje riziko patologických zlomenin a dalších kostních komplikací. Léčbu je dle potřeby možné kombinovat nejen s preparáty biologické léčby ale také s lokálním ošetřením ohrožujících ložisek. U již zmíněných miniinvazivních technik (vertebroplastiky, cementoplastiky) se po úvodní embolizaci používá radiofrekvenční ablace doplněná o následnou cementoplastiku, která stabilizuje místo ve skeletu po předchozí destrukci nádorového ložiska. Posledně jmenovaná cementoplastika je další modalitou minimální invaze s aplikací nízkoviskózního kostního cementu perkutánně zavedenou jehlou přímo do destruovaného skeletu postiženého nádorem. Jde o metodu vhodnou zejména u strukturálních osteolytických změn skeletu s proběhlou nebo hrozící patologickou frakturou (obratle, skelet pánve atd.) (Obr. 11). Jedná se o techniky, které je možné provést v lokální anestezii a analgosedaci.

Obr.11: Vertebroplastika páteře pro metastázu karcinomu ledviny v oblasti obratlového těla Th 12



Obr.11: Po provedení selektivní embolizaci následuje destrukce metastázy metodou radiofrekvenční ablace RFA (Obr.11A) a výkon je zakončen aplikací kostního cementu (Obr.11 B) s obnovením statické stability obratlového těla Th 12, kdy celý výkon probíhá pod RTG skiaskopickou a pod CT navigací v lokální anestezii a analgosedaci (Obr.11C).

Závěr

Česká republika má nejvyšší výskyt rakoviny ledviny na světě a proto musíme mít toto onemocnění na zřeteli v každodenní praxi a péči. Onemocnění se nesmí podceňovat. Léčebné výsledky u rakoviny ledviny v ČR je možné zlepšit podobně jako v jiných zemích důsledným uplatňováním pravidel časně diagnostiky u rizikových nemocných a následně adekvátně vedenou komplexní terapií s použitím nových efektivních technologií a léčebných preparátů. V případě potřeby neváhejte kontaktovat naše centrum stran konzultace či zaslání potřebných edukačních materiálů.

Literatura

1. Gudbjartsson T, Jonasdottir TJ, Thoroddsen A, Einarson GV, Jonasdottir GM, Kristjansson K, et al: A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2002;100:476–479
2. Kolombo I, Hanuš T, Odrážka K et al: Karcinom ledviny. *Mladá Fronta – Aeskulap Praha 2010*, 1-279, ISBN 978-80-204-2344-3
3. Kolombo I, Kříž R, Vymazal J et al: Karcinom ledviny – současná situace a integrace miniinvazivních technik (vertebroplastiky, cementoplastiky, selektivní embolizace a radiofrekvenční ablace), biologické a konvenční chirurgické léčby. *Urolog. pro Praxi 2011*; 12(2): 80-91
4. Kolombo I, Poněšický J, Poršová M, Pabišta R, Porš J et al: Pokročilý karcinom ledviny – současné trendy terapie (1. část). *Urolog. pro Praxi 2009*; 10(3): 182-189
5. Kolombo I, Poněšický J, Poršová M, Pabišta R, Porš J et al: Pokročilý karcinom ledviny – současné trendy terapie (2. část). *Urolog. pro Praxi 2009*; 10(4): 218-230
6. Kolombo I, Poněšický J, Toběrný M, J et al: Karcinom ledviny v éře nastupujících robotických technologií. *Čas Lék čes 2011*; 150:215-222
7. Kolombo I, Toběrný M, Černožský S a kol. Laparoskopické roboticky asistované operace ledvin. *Endoskopie 2008*, roč. 17, s. 35-42
8. Kolombo I, Toběrný M, Černožský S, et al: Robotická chirurgie v urologii. *NEUMM New EU Magazine of Medicine 2008*; 2: 84-93
9. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS: The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Uro 2010*; 7(5):277-285
10. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, et al. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2010* (online www.uroweb.org).

ARCUS – ONKO CENTRUM Česká republika
poskytuje pomoc onkologickým pacientům a jejich rodinám od roku 1993.

SEKCE KARCINOMU PROSTATY

vznikla v roce 2005 z iniciativy pacientů s rakovinou prostaty.

Cílem sekce je popularizace základních zásad Evropského kodexu proti rakovině a vytvořit odbornou podporu pacientům s tímto onemocněním a zlepšit mezioborovou spolupráci mezi praktickými lékaři, urology, radiology a onkology.

Kontaktní adresa:

ARCUS – ONKO CENTRUM

Ješov 24, 783 24 Slavětín

Jana Koželská – ředitelka

nositelka Ceny Olgy Havlové

signatářka Pařížské charty proti rakovině

mobil: 603 533 288; e-mail: jana.kozelska.arcus@email.cz

<http://www.arcus-oc.org>



MUDr. Kolombo Ivan, FEBU

Corresponding Member of the American Urological Association

Lékař s vyšší specializací chirurgie a urologie

Člen vědecké rady Grantové agentury MZ ČR

Odborný lektor sekce karcinomu prostaty

Centrum robotické chirurgie a urologie

Nemocnice Na Homolce Praha

e-mail: kolomboi@seznam.cz

tel: +420 724 314 097

Senior Surgeon, Consultant for Surgery and Urology

Toto číslo vyšlo díky Vládnímu výboru pro zdravotně postižené – Úřadu vlády ČR



Tiskárna Křupka Mohelnice