

ADENOKARCINOM LEDVIN**Základní charakteristika onemocnění**

Incidence adenokarcinomu ledviny dosáhla v ČR v roce 1998 22,25/100 000 mužů a 10,86/100 000 žen. Česká republika zaujímá první místo ve světě jak z hlediska incidence, tak i úmrtnosti na toto onemocnění¹⁾. Příčina tohoto prvenství není vysvětlena. Přibližně 85% adenokarcinomů ledviny vychází z buněk proximálního tubulu, v 15% jde histologicky o nádor z přechodného epitelu ledvinné pánvičky.

Rizikové faktory

Identifikací rizikových faktorů se zabývala pouze řada retrospektivních a case-control studií, prospektivní studie však chybějí. Z těchto údajů lze považovat za rizikové faktory obezitu, kouření a hypertenzi. Větší spotřeba ovoce, zeleniny a nižší energetický příjem potravy jsou faktory ochrannými²⁾. Nasazení diuretik se jeví jako nezávislý rizikový faktor zvyšující pravděpodobnost onemocnění na 1,55 násobek proti běžné populaci³⁾.

Zárodečné mutace genů *VHL* (von Hippel Lindau) a *c-met* (hereditární papilární karcinom) jsou zodpovědné za malou část nádorů ledvin⁴⁾.

TNM klasifikace

T – Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1	nádor 7,0 cm nebo méně v největším rozměru, ohraničený na ledvinu
T2	nádor větší než 7,0 cm v největším rozměru, ohraničený na ledvinu
T3	nádor se šíří do velkých žil nebo postihuje nadledvinu nebo perirenální tkáň, nepřesahuje však Gerotovu fascii
T3a	nádor postihuje nadledvinu nebo perirenální tkáň, nepřesahuje však Gerotovu fascii
T3b	nádor se šíří do ledvinné žíly (žil) nebo do dolní duté žíly pod bránicí
T3c	nádor se šíří do dolní duté žíly nad bránicí
T4	nádor se šíří přes Gerotovu fascii

N – Regionální mízní uzliny	
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jedné regionální mízní uzlině
N2	metastázy ve více než jedné regionální mízní uzlině

M – Vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

Rozdělení podle stádií

Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 N0, N1 M0
Stadium IV	T4 N0, N1 M0
	jakékoliv T N2 M0
	jakékoliv T jakékoliv N M1

Prognostické faktory

Prognostické faktory u adenokarcinomu ledviny zahrnují výkonnostní stav nemocného, váhový úbytek, přítomnost symptomů v době diagnózy, anémii, hyperkalcémii, elevaci ALP⁵⁾, rozsah onemocnění, histopatologický typ (horší prognóza sarkomatózní varianty), proliferační aktivitu (měřeno markerem Ki-67)^{6, 7)}. Nádorová angiogeneze, exprese nebo mutační stav různých onkogenů a onkosupresorových genů byly studovány s protichůdnými závěry⁷⁾.

Klinické příznaky

Často je diagnostikován jako asymptomatický nádor. U 50% pacientů je přítomna hematurie (mikro i makroskopická, intermitentní). Celkové příznaky jsou pro adenokarcinom ledviny poměrně charakteristické. Nejčastěji se jedná o anemii, hubnutí, únavu a teploty. Vzácnějším jevem bývá erytrocytosa při nadprodukcii erytropoetinu v důsledku poruchy VHL proteinu.

Přibližně 10% nemocných přichází ve stádiu lokoregionálně pokročilého nebo generalizovaného onemocnění s bolestmi zad, hmatným tumorem a příznaky z postižení dalších orgánů (plíce, CNS). Staufferův syndrom je charakterizován elevací jaterních testů bez metastáz.

Diagnostický postup

Rozsah primárního postupu vyšetřujeme pomocí CT břicha a malé pánve. Při podezření na trombózu dolní duté žíly je vhodnější provést MRI. Vzdálené postižení potvrdíme pomocí RTG hrudníku a scintigrafie skeletu.

Léčebný postup

Léčba všech stádií adenokarcinomu ledvin je zahajována nefrektomií, je-li proveditelná. U nižších stádií T1,2 je možné provést prostou nefrektomii nebo parenchym šetřící výkon (ten je též indikován v případě mnohočetných primárních nádorů nebo u nemocných s ledvinovou insuficiencí). U nemocných s lokálně pokročilejším nádorem musí být uskutečněna radikální nefrektomie, která zahrnuje odstranění ledviny, nadledviny, perirenálního tuku a Gerotovy fascie s disekcí nebo bez disekce regionálních mízních uzlin.

Také v případě metastatického onemocnění je užitečné provést před zahájením imunoterapie nefrektomii. V rozsáhlejší ze dvou randomizovaných klinických studií totiž bylo nalezeno delší přežívání nemocných léčených nefrektomií s následnou paliativní aplikací INF α 2b než pouze INF α 2b⁸⁾ (OS, 11,1 vs 8,1 měsíce, p=0,05). Konsistentně s předchozími daty i ve druhé studii bylo popsáno prodloužení času do progresu nemoci a celkového přežívání nemocných po nefrektomii (TTP, 5 vs 3 měsíce, HR 0,6; OS, 17 vs 7 měsíců, HR 0,54)⁹⁾.

Nemocní po radikálním odstranění nádoru nejsou adjuvantně léčeni. Studie s adjuvantním podáním medroxyprogesteron acetátu¹⁰⁾ nebo interferonu^{11, 12, 13, 14)} nepřinesly zlepšení léčebných výsledků v intervenčních skupinách ve srovnání s rameny observačními.

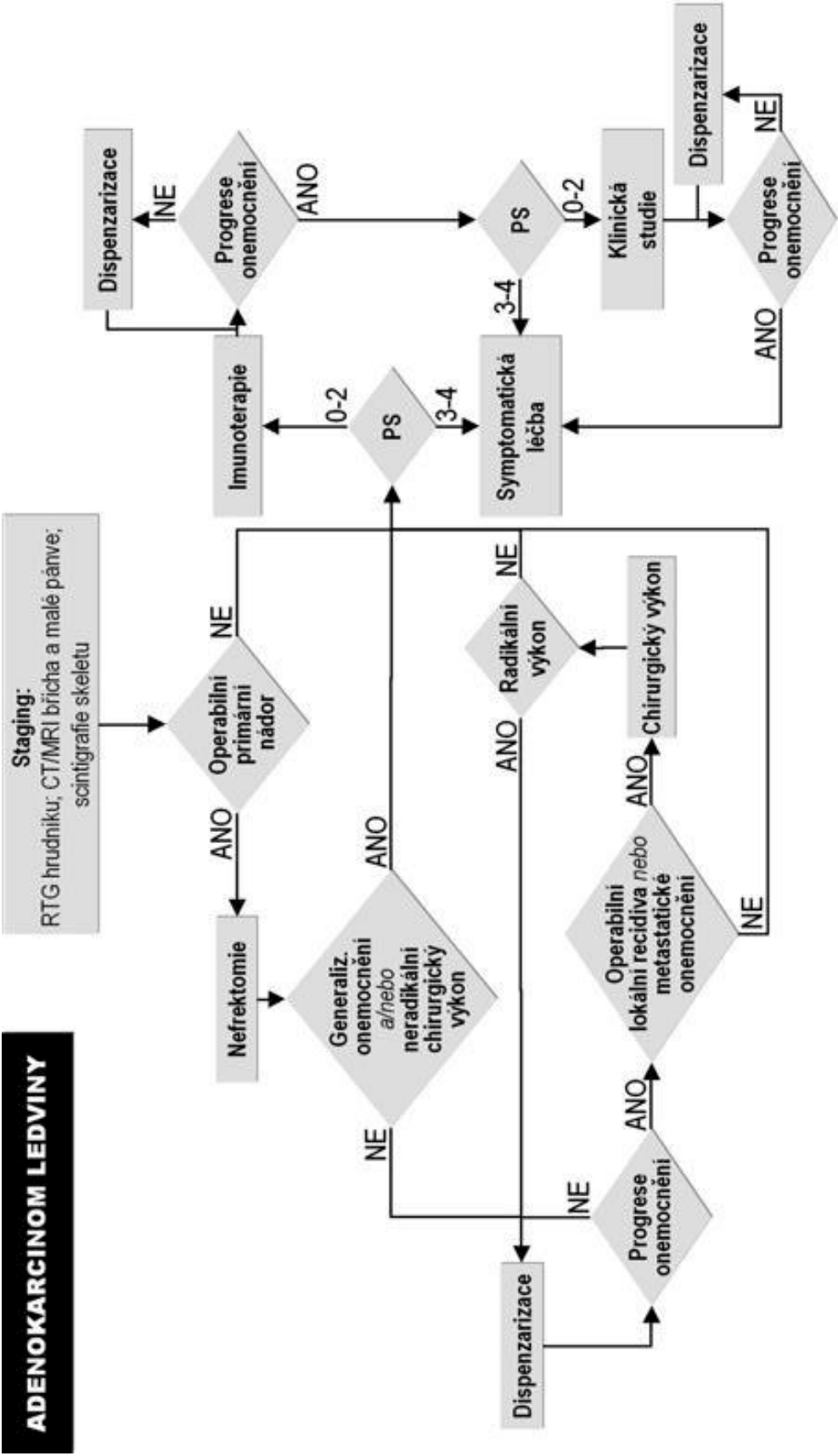
Způsob provádění paliativní léčby je zásadním způsobem ovlivněn výkonnostním stavem nemocného.

U nemocných s výkonnostním stavem ECOG 3–4 je na místě symptomatická terapie.

Imunoterapie přináší prodloužení přežití pacientů s generalizovaným onemocněním¹⁵⁾. Kumulativní data dokumentují větší počet léčebných odpovědí u nemocných léčených jakoukoliv formou imunoterapie ve srovnání s jinými postupy léčby (13,1% vs 3,2%). INF α přináší mírný prospěch našim nemocným s touto diagnózou (zvýšení počtu léčebných odpovědí a prodloužení mediánu přežití o 2,6 měsíce proti jiným běžně používaným lékům (megestrolacetát, vinblastin, 5–fluorouracil, tamoxifen, interferon gama)). Protinádorová účinnost forem INF α 2a a INF α 2b je totožná. Potencionálně synergistická kombinace INF α s IL2 je pouze toxičtější, počet léčebných odpovědí však vyšší není a přežívání nemocných není prodlouženo. Monoterapie IL2 proti placebo nebyla studována. Na většině pracovišť je za standardní paliativní režim považováno podání INF α . U vybraných nemocných lze také podat kombinovanou chemoimunoterapii, byť její přednost před monoterapií INF α nebyla dostatečně prokázána.

Nemocní progredující na první linii paliativní léčby jsou kandidáty klinické studie hodnotící účinnost allogenní submyeloablační transplantace periferních kmenových buněk (informace o studii na www.koc.cz). V případě, že nesplňují kritéria pro vstup do protokolu, je na místě léčba symptomatická.

Ze středně dobré perspektivy se jako zajímavý jeví výsledek studie bevacizumab (anti-VEGF protilátka) vs placebo u nemocných s metastatickým adenokarcinomem ledviny¹⁶⁾. Tato studie musela být z etických důvodů předčasně ukončena, neboť byl v jejím průběhu zaznamenán statisticky významně lepší výsledek biologické léčby (bevacizumab vs placebo; TTP: HR 2,55).



Léčebná schémata

Imunoterapie a chemoimunoterapie**Paliativní imunoterapie:**

INF $\square$	sc	10 MU	pondělí, středa, pátek	po dobu trvání léčebné odpovědi
<i>nebo</i>				
5FU	inf	1000 mg/m ²	1. den	týdny 5., 6., 7., 8.
INF $\square$	sc	5 MU/m ²	1. den	týden 1. a 4.
INF $\square$	sc	5 MU/m ²	1., 3., 5. den	týden 2., 3.,
INF $\square$	sc	10 MU/m ²	1., 3., 5. den	týden 5., 6., 7., 8.
IL2	sc	10 MU/m ² 2x denně	3., 4., 5. den	týden 1. a 4.
IL2	sc	5 MU/m ²	1., 3., 5. den	týden 2., 3.

Radioterapie

Je indikována k paliativní léčbě, zejména kostních metastáz. Její použití nespecifikujeme.

Dispenzární schéma

Kontroly budou prováděny v prvních dvou letech jednou za 4 měsíce, v následujících třech letech 1x 6 měsíců a poté 1x ročně. Zahrnují fyzikální vyšetření nemocného, stanovení KO+dif, biochemie a provedení ultrazvuku břicha a skiagramu hrudníku.

Literatura

1. <http://www-dep.iarc.fr/dataava/dataicon.htm>
2. Semin Urol Oncol 2001, 19, 280–293
3. Am J Cardiol 1999, 83, 1090–1093
4. Vogelstein, B., Kinzler, K.W. (eds.): The genetic basis of human cancer. McGraw-Hill, New York, 1998
5. Cancer 1997, 80, 981–986
6. BJU 1999, 83, 902–908
7. Semin Diagn Pathol 1998, 15, 68–76
8. NEJM 2001, 345, 1655–1659
9. Lancet 2001, 358, 966–970
10. J Urol 1987, 138, 1379–1381
11. JCO 2001, 19, 425–431
12. Proc. ASCO 1996, Abst. 648
13. Proc. ASCO 1992, Abst. 622
14. JCO 2003, 21, 1214–1222
15. Immunotherapy for advanced renal cell cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
16. NEJM 2003, 349, 419–421, 427–434

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infúze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progrese nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progrese, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid