

INTEGRACE CHIRURGICKÉ A BIOLOGICKÉ LÉČBY U POKROČILÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU

INTEGRATION OF SURGERY AND MOLECULAR TARGETED THERAPY IN ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Milan Hora¹, Petr Stránský¹, Viktor Eret¹,
Ondřej Hes², Jindřich Fínek³, Zdeněk
Chudáček⁴, Marko Babjuk⁵

¹Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

²Šiklův patologicko-anatomický ústav LF
UK a FN, Plzeň

³Onkologické a radioterapeutické oddělení
LF UK a FN, Plzeň

⁴Radiodiagnostické oddělení FN, Plzeň

⁵Urologická klinika 2. LF UK a FN, Praha

Došlo: 4. 5. 2011.

Přijato: 12. 7. 2011.

Kontaktní adresa

prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA

Urologická klinika LF UK a FN

E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

e-mail: horam@fnplzen.cz

Práce byla podpořena výzkumným záměrem
MSM 0021620819.

Souhrn

Hora M, Stránský P, Eret V, Hes O, Fínek J,
Chudáček Z, Babjuk M. Integrace chirurgic-
ké a biologické léčby u pokročilého renální-
ho karcinomu

Zavedení biologické léčby metastatického
renálního karcinomu (mRK) od roku 2006
do určité míry mění i úlohu chirurgické léčby
RK. Smyslem článku je dát přehled o integra-

ci chirurgické a biologické léčby u mRK. Bio-
logickou léčbou jsou zde myšleny tři skupiny
léků: inhibitory tyrosinkinázy (TKI – suniti-
nib, sorafenib, pazopanib), mTOR inhibitory
(temsirolimus a everolimus) a protilátky proti
VEGF (bevacizumab).

Byly zpracovány dostupné informace o dané
problematice získané zejména cestou PubMed.
Většina poznatků se týká užití sunitinibu.

Cytoreduktivní nefrektomie (CRNE) měla
jednoznačný profit prokázaný v době léčby
cytokiny. V době biologické léčby zatím nemá
výsledky teprve se rozvíjejících prospek-
tivních randomizovaných studií, ale některé
dílní informace z jiných studií ukazují na mož-
nost profitu z CRNE i v době biologické léčby.
Na indikaci neoadjuvantní a adjuvantní léčby
zatím nemáme odpověď, opět studie zatím
probíhají. Zmenšení inoperabilního tumoru
(downsizing) lze očekávat jen asi u 30 % pa-
cientů po asi 2–3 cyklech.

CRNE je u pacientů v dobrém biologickém
stavu stále indikována. Laparoskopický přístup je
akceptován. Dostatečný je i výkon zachovný, je-li
technicky možný. Nedostatečný efekt CRNE je
u pacientů ve špatném biologickém stavu, vyso-
ce rizikových tumorů, u tumorů $\geq T3$, u meta-
stáz jater, symptomatických metastáz, postižení
uzlin retroperitonea a mediastina, elevací LHD
a poklesu albuminu. Zmenšení tumoru před-
operačně (downsizing) pomocí biologické léčby
je indikováno jen přísně individuálně. Neoadju-
vantní i adjuvantní léčba jsou zatím cílem klinic-
kých studií bez indikace v každodenní klinické
praxi. Vysazení TKI před operací se doporučuje

alespoň 24 hodin, opětovné nasazení nejdříve za 4 týdny. Bevacizumab je nutné vysadit minimálně 4 týdny před operací.

Klíčová slova:

nefrektomie, cytoreduktivní, biologická léčba, sunitinib.

Summary

Hora M, Stránský P, Eret V, Hes O, Fínek J, Chudáček Z, Babjuk M. Integration of surgery and molecular targeted therapy in advanced renal cell carcinoma

The targeted therapy of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) was introduced 2006 and it has changed to a certain degree even surgical management of RCC. The purpose of this article is to summarize an integration of surgical and targeted therapy of mRCC. The targeted therapy consists of 3 groups of drugs: tyrosine kinase (TK) inhibitors (sorafenib, pazopanib), mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors (temsirolimus a everolimus) and monoclonal antibodies of VEGF (bevacizumab).

We have evaluated available information gained especially from PubMed. The majority of knowledge is concerned with sunitinib.

The profit of a cytoreductive nephrectomy (CRNE) was proven during the period of cytokines. In targeted therapy period, we haven't

got results of ongoing prospective randomized trials yet, but some partial information from other trials show a possible profit of CRNE and targeted therapy. There are still no results about neoadjuvant and adjuvant therapy indication, some trials are ongoing. The downsizing of inoperable tumour can be anticipated only in 30% of patients after 2–3 cycles.

The CRNE is still indicated for patients in a good performance status. Laparoscopic approach is well accepted. Nephron-sparing surgery is sufficient, if technically possible. Insufficient effect of CRNE is in bad performance status patients, high-risk tumours, tumours $\geq$ T3, liver metastases, symptomatic metastases, retroperitoneal and mediastinal lymph nodes involvement, LDH elevation and albumin decline. The preoperative downsizing of tumour using targeted therapy is indicated only in selected patients. Neoadjuvant and adjuvant therapy are for the present purposes of clinical trials without indication in clinical practice. The preoperative withdrawal of TK inhibitor is recommended 24 hours at least, postoperative reuse minimally after 4 weeks. Bevacizumab is necessary to withdraw minimally 4 weeks preoperatively.

Key words:

nephrectomy, cytoreductive, targeted therapy, sunitinib.

ÚVOD

Je známým faktem, že incidence zhoubných nádorů ledvin je v České republice nejvyšší na celém světě. V rámci České republiky je nejvyšší v Plzeňském kraji, na druhém místě v kraji Jihočeském. Poměr incidence/mortalita byl v roce 2007 v České republice 43 %. To znamená, že téměř polovina pacientů s nádorem ledviny na něj umírá (1). Konkrétně v roce 2007 na C 64 zemřelo v České republice 1199 lidí. U pacientů s generalizovaným (metastazovaným) renálním karcinomem (mRK) je prognóza špatná a průměrná doba přežití je do či kolem jednoho roku a dvouleté přežití je mezi 10–20 % (2, 3). U RK bylo a stále zůstává

jedinou šancí na vyléčení časná diagnostika tumoru ledviny s následnou chirurgickou léčbou. Imunoterapie pro léčbu mRK zavedená v devadesátých letech 20. století na tomto tvrzení díky své nízké účinnosti pramálo změnila. Současná medicína stále nedokáže mRK vyléčit, ale v posledních letech se vyhlídky lidí s mRK přeci jen o něco zlepšují. Od roku 2006 se dostalo do klinické praxe postupně již šest léků tzv. biologické léčby (targeted therapy) (tab. 1) umožňující pozitivně ovlivnit průběh mRK. Tato léčba je v České republice v rukách onkologů, nicméně léčba má široké konsekvence i pro práci urologů. Cílem přehledného

Tab. 1. Přehled léků určených pro léčbu mRK v České republice (stav k 4/2011)**Table 1.** Review of drugs approved for treatment of metastatic renal cell carcinoma in the Czech Republic (status to April 2011)

Generický název	Firemní název, firma	Registrace v EU	Mechanismus účinku
sunitinib	Sutent®Pfizer	7/2006	TKI
sorafenib	Nexavar®GSK	7/2006	TKI
temsirolimus	Torisel®Pfizer	11/2007	mTOR inhibitor
everolimus	Afinitor®Novartis	3/2009	mTOR inhibitor
bevacizumab	Avastin®laRoche	1/2005, resp. 7/2009 (u mRK)	Monoklonální protilátka proti VEGF
pazopanib	Votrient®GSK	10/2009	TKI

TKI – inhibitor tyrozinkinázy, mTOR (mammalian target of rapamycin) – proteinkináza

článku je sumarizovat poznatky o integraci chirurgické a biologické léčby. Konkrétně pojednává o cytoredukční nefrektomii (CR NE), dále jsou zmíněny i „downsizing“, neoadjuvantní a adjuvantní léčba a úloha metastazektomie.

CYTOREDUKTIVNÍ (CYTOREDUKČNÍ) NEFREKTOMIE V ÉŘE CYTOKINŮ

CR NE byla dříve indikována z důvodů paliativních v rámci léčby bolestí, hematurie a paraneoplastických syndromů (2). Ale již roku 1978 byl popsán určitý byť minimální efekt samotné CRNE u mRK (4). Došlo se k poznání, že CR NE může sice vzácně (v méně než 2 %), ale přece vést ke spontánní regresi onemocnění (5, 6). A tak CR NE začala být šířeji prováděna. Dalším impulzem byla devadesátá léta, kdy studie u imunoterapie prováděné s cytokiny u mRK prokázaly efekt předcházející CR NE. Ne sice kurativní, ale nabízela zlepšené celkové přežití. Nejdříve se jednalo poznatky z retrospektivních studií (2). Tyto studie z jednotlivých institucí vykazovaly odpověď u 8–39 % s mediánem přežití 12–30 měsíců.

Přesvědčivý důkaz významu CR NE ve spojení s imunoterapií u mRK podaly dvě prospektivní randomizované studie, jejichž výsledky byly publikovány v roce 2001. Mickisch et al. (7) randomizovali ve studii EORCT 30947 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 83 pacientů. Čas do progresse (PFS – progression-free survival) byl 5 vs. 3 měsíce (HR – hazard ratio – poměr rizika 0,60, 95 % CI – confidential interval – 95% interval

spolehlivosti 0,36–0,97) a průměrné přežití 17 vs. 7 měsíců (0,54, 0,31–0,94). Ve prospěch CR NE. Flanigan et al. (8) ve studii SWOG 8949 (the Southwest Oncology Group) randomizovali 241 pacientů. Průměrné přežití bylo 11,1 vs. 8,1 měsíce ve prospěch CR NE.

Důvody, proč je přežití po CR NE lepší než bez ní, nejsou známy, uvádí se řada spekulací, ale ani poslední léta nepřinesla v této oblasti žádné zásadní poznatky. Pro úplnost uvedme nejčastěji uváděné hypotézy: tumor ledviny vychytává protilátky, imunitní buňky a protinádorové léky. Další teorie je, že nádorové buňky mohou produkovat proangiogenní růstové faktory. A v souvislosti s TKI se spekuluje, že TKI inhibují efekt těchto růstových faktorů produkovaných primárním tumorem (9).

CYTOREDUKTIVNÍ NEFREKTOMIE V ÉŘE BIOLOGICKÉ LÉČBY

V éře cytokinů byla tedy situace jasná. Pacient, který měl mRK, byl v dobrém biologickém stavu, byl schopen a ochoten podstoupit nefrektomii a měl možnost být poté léčen cytokiny, byl indikován k CR NE. Jak ale zmíněno v úvodu, od roku 2006 se v léčbě mRK začala užívat biologická léčba. Velmi zjednodušeně lze říci, že tato léčba se cílí zejména na růstový faktor VEGF (vascular endothelial growth factor), který je nutný k novotvorbě cév. Blokováním VEGF se omezí novotvoření cév, a tím růst nádorových ložisek. Se zavedením biologické léčby se otázka CR NE znovu otevřela. K dnešnímu dni nemáme zatím žádné výsledky z dobře designovaných prospektivních randomizovaných studií. Ty jsou teprve zahajovány a jsou zmíněny níže. Musíme tedy

vycházet jen z dílčích výsledků studií, které se na úlohu CR NE přímo nezaměřovaly. Některé práce hovoří ve prospěch CR NE (10–12), jiné naopak (13, 14). V práci Motzera et al. srovnávající léčbu sunitinib vs. interferon alfa u mRK (10) vykazovali pacienti s předchozí CR NE dobu do progresu 11 měsíců (11–13) oproti 6 měsícům (4–11); $p = 0,0889$. Choueiri et al. recentně publikovali (12) retrospektivní sledování 314 pacientů s mRK, z nichž 201 podstoupilo CR NE. Pacienti, kteří podstoupili CR NE, byli statisticky signifikantně mladší, v lepším biologickém stavu (s lepším Karnofsky performance status), s více než jedním místem metastáz a s nižší korigovanou hladinou kalcia. Medián celkového přežití u nich byl 19,8 měsíce vs. 9,4 (HR 0,44; 95% CI 0,32, 0,59; $p < 0,01$) ve prospěch CR NE. V subanalýze dle rizikových skupin (nízké, střední a vysoké riziko) měli pacienti s vysokým rizikem jen marginální benefit ($p = 0,06$) a obdobně s Karnofsky performance status $< 80\%$ ($p = 0,08$). Práci uzavírají s tím, že CR NE byla v retrospektivní studii spojena s prodloužením celkového přežití u pacientů s mRK léčených léky zasahujícími VEGF (vascular endothelial growth factor). Marginální efekt je u vysoce rizikových nádorů.

Efekt CR NE potvrdilo i retrospektivní hodnocení 43 143 pacientů z databáze SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) z let 1988–2004 (15). Celkem 5372 mělo mRK, 2447 z nich (45,5%) podstoupilo CRNE, zbytek (2925, 54,5%) nikoliv. Přežití v 1, 2, 5 a 10 letech bylo s CR NE 53,6%, 36,3%, 19,4%, a 12,7% oproti skupině bez CRNE 18,5%, 7,4%, 2,3% a 1,2%. Nádorově specifické přežití (cancer-specific survival rate) bylo 58,1%, 40,8%, 24,3%, a 18,8% oproti 24,4%, 11,0%, 4,1%, a 2,9%. Byl tedy dán důkaz o efektivitě CR NE.

Culp et al. (16) hodnotili (též retrospektivně) skupinu 566 pacientů léčených pro mRK a definovali 7 parametrů, které predikovaly špatný efekt CR NE: elevace LDH (laktát dehydrogenázy), nižší hladina albuminu, symptomatické metastázy, jaterní metastázy, retroperitoneální lymfadenopatie, supradiafragmatická lymfadenopatie, klinická klasifikace tumoru $\geq T3$. Efekt CR NE se zhoršuje s počtem negativních prognostických parametrů.

You et al. (11) hodnotili retrospektivně 78 pacientů léčených pro mRK biologickou léčbou, 45 po CRNE, 33 bez ní. Medián období

bez progresu byl 11,7 vs. 9,0 měsíce ve prospěch skupiny s CR NE ($p = 0,27$) a medián celkového přežití 21,6 vs. 13,9 měsíce ($p = 0,128$).

Při multivarietní analýze byly Karnofsky performance status (HR 2,9, 95% CI 1,4–5,7, $p = 0,003$) a sarkomatoidní varianta (HR 2,9, 95% 1,3–6,7, $p = 0,013$) nezávislými prediktory přežití bez progresu. Karnofsky performance status (HR 3,3, 95% 1,7–6,5, $p = 0,001$), sarkomatoidní varianta (HR 2,7, 95% 1,2–6,2, $p = 0,021$) a jaterní metastázy (HR 2,7, 95% 1,0–7,1, $p = 0,045$) byly nezávislými prediktory celkového přežití. Autoři práci uzavírají s tím, že nenalezli statisticky signifikantní rozdíly a budou nutné prospektivní studie.

Richey et al. (14) retrospektivně zhodnotili 188 pacientů léčených biologickou léčbou (sunitinib, bevacizumab, pazopanib) bez CR NE. Jednalo se u 54,8% o středně rizikový a u 44,1% o vysoce rizikový tumor. Medián celkového přežití byl 10,4 měsíce. Ve srovnání s historickým přežitím po léčbě s IFN- α (7,8 měsíce) došlo k prodloužení přežití. Práci uzavírají s tím, že biologická léčba u pacientů s mRK bez CR NE má lepší přežití než v éře imunoterapie. Úloha CR NE je tedy nejasná. Práci ale zpochybňuje Escudier (17), zejména kvůli jejímu retrospektivnímu charakteru a řadu možných zkreslení.

Definitivní odpověď na úlohu CR NE nám dají teprve zahajované prospektivní randomizované studie. Nově se rozbíhají dvě studie zaměřující se na efekt CR NE – studie CARMENA a EORTC-30073. Podstatnější se zdá být CARMENA, EORTC-30073 ale zodpoví některé doplňkové otázky. Ve studii CARMENA (Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy; NCT00930033) (18, 19) byl náběr pacientů zahájen 2010 a výsledky se očekávají v roce 2016. Do studie jsou zařazováni pacienti s mRK, v dobrém biologickém stavu (ECOG PS 0 či 1) a bez předchozí léčby. Jsou randomizováni do dvou skupin – CR NE s následnou léčbou sunitinibem či léčba pouhým sunitinibem. Primárním sledovaným cílem je celkové přežití. Druhou studií je studie EORTC-30073 (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, NCT01099423) (18). Její název je Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer. Studie byla zahájena v dubnu 2010 a výsledky jsou očekávány v říjnu 2014. Pacienti jsou rozděleni do dvou ramen. V prvním rameni se provádí okamžitá CR NE a za 4

týdny se zahájí léčba sunitinibem celkem 4 cykly (standardní schéma 4/2 – 4 týdny léčby a 2 týdny pauza). V druhém rameni je CR NE odložena. Podává se sunitinib 3 cykly (opět schéma 4/2), den po ukončení se provede CR NE a poté následující dva cykly sunitinibu 4/2.

Technické provedení CR NE se neliší od standardní radikální NE. Je třeba ale připomenout, že i zde má přednost laparoskopie, tedy minimálně u tumorů T1-2, není-li možná resekce (20), jak je zmíněno níže. Onkologické výsledky laparoskopické NE jsou srovnatelné s otevřenou, ale s výrazně nižší morbiditou a umožňují včasné zahájení biologické léčby (21). U lokalizovaných tumorů ledviny se stala již u kategorií T1a a i T1b standardem resekce ledviny, je-li technicky možná (20). V souvislosti s CR NE se však vždy pomýšlelo jen na radikální nefrektomii. Ale už je dokázáno, že i u mRK mají své místo ledvinu šetřící výkony (22–25). Vyplývá to zejména ze dvou velkých studií. První z nich srovnávala 2042 CR NE a 46 CR resekce (24). Výsledky práce potvrdila data ze SEER. Z 2950 případů mRK, kteří podstoupili nefrektomii, byla u 2 % (70) indikována jen parciální nefrektomie. U resekce bylo riziko úmrtí na mRK 0,49 nižší oproti radikální nefrektomii (95 % CI 0,35–0,69, $p < 0,001$) (25). Dle těchto studií je u mRK místo CR NE dostatečně efektivní resekční výkon, je-li technicky možný (22–25).

DOWNSIZING A ADJUVANTNÍ BIOLOGICKÁ LÉČBA

V současnosti již běží studie s podáváním adjuvantní biologické léčby u rizikových pacientů. Tabulka 2 uvádí běžící studie fáze 3. Do ukončení těchto studií lze adjuvantní léčbu podávat právě pouze v rámci klinických studií.

U downsizingu je cílem zajistit operabilitu původně inoperabilního nádoru. Jeho efekt je ale pozorován jen asi u 30 % indikovaných (19). Když se efekt dostaví, lze maximální efekt očekávat za 2–3 měsíce, takže se doporučují 3 cykly sunitinibu (což je celkem 18 týdnů) (9). U primárního tumoru lze efekt očekávat velmi zřídka a zmenšení tumoru nepřesahuje 30 % (28). V literatuře nicméně lze nalézt řadu kazuistik efektivity u uzlinového postižení či regrese nádorového trombu (29–32). V současné klinické praxi by downsizing měl být zvolen v individuálních případech, kdy primární operabilita není možná (obr. 1).

Provedení nefrektomie či resekce ledviny bezprostředně po vysazení biologické léčby by s sebou mohlo nést problémy s hojením rány, lokální progresi onemocnění před CRNE a růst tumoru v období vysazení léků během CRNE. Na tuto problematiku částečně odpovídá studie Powlese et al. (33). Práce publikuje

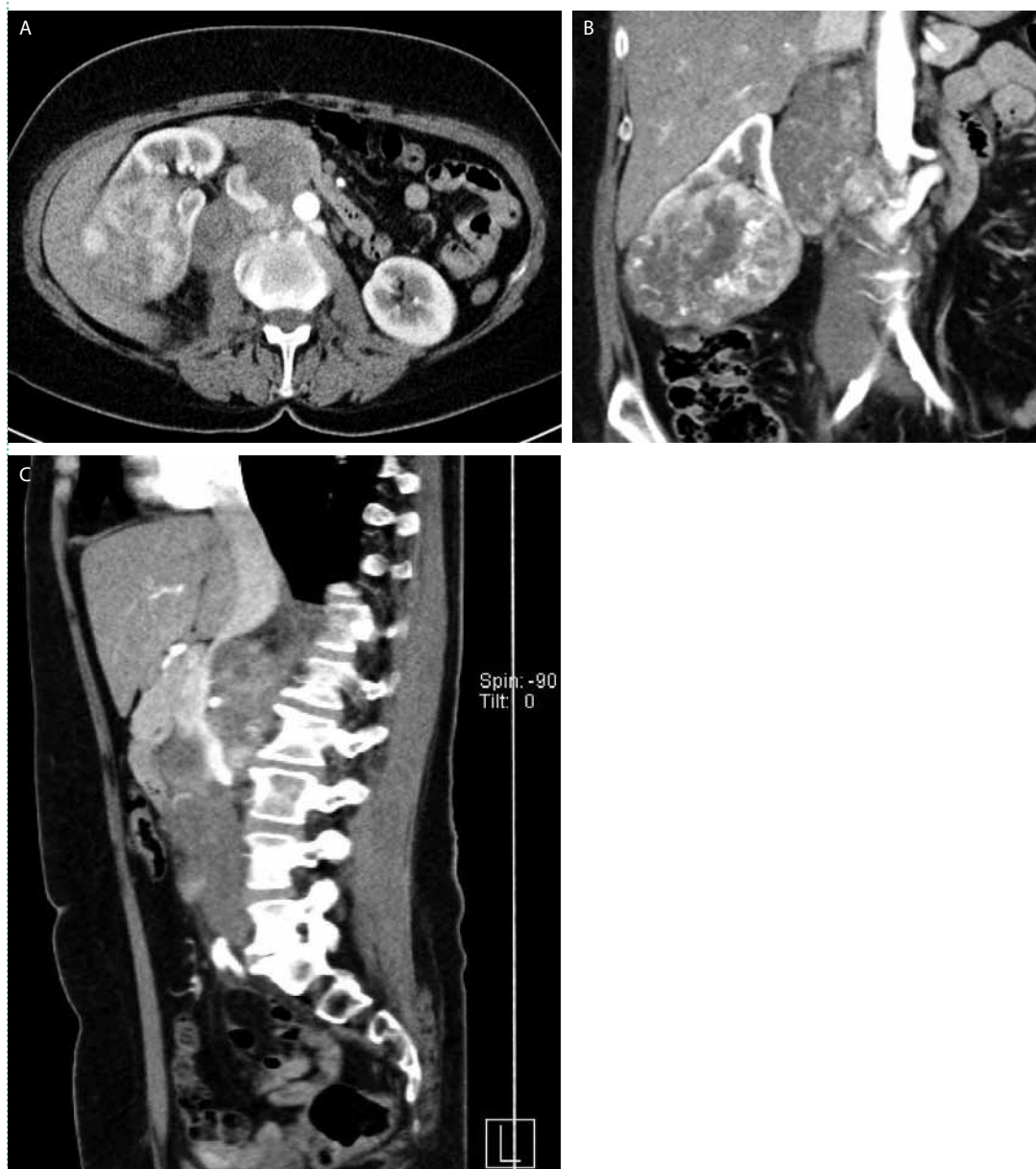
Tab. 2. Přehled probíhajících klinických studií s adjuvantní léčbou u renálního karcinomu

Table 2. Review of clinical trials with adjuvant treatment in renal cell carcinoma

Název	Akronym	Číslo studie	Design studie a nabírání pacienti	Primární cíl studie	Očekávané výsledky
Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma	ASSURE	NCT00326898	– sunitinib vs. sorafenib – high-risk RCC (pT1bG3-4N0, pT2-4NX, pTXGXN+)	disease-free survival	2015
Sunitinib treatment of renal adjuvant cancer	S-TRAC	NCT00375674	– Sunitinib vs. placebo – rok léčby pacienti s high-risk RCC (modifikovaná UISS kritéria)	disease-free survival	2012 (kompletní 2017)
Phase 3 randomised double-blind study comparing sorafenib with placebo in patients with resected primary RCC at high or intermediate risk of relapse	SORCE	NCT00492258	high or intermediate risk of relapse (Leibovich score 3–11) with WHO performance status 0–1	disease-free survival	2012
EVERolimus for Renal Cancer Ensuing Surgical Therapy	EVEREST	NCT01120249	everolimus vs. placebo pacienti s high-risk RCC	recurrence-free survival	2013 resp. 2021

NCT – national clinical trial, UISS – UCLA Integrated Staging System (26, 27)

Podrobnosti o studiích viz www.clinicaltrials.gov



Obr. 1.

Žena, 57 let, objemný tumor pravé ledviny T3aN2M0. Primární tumor uložený v dolním pólu a střední části ledviny v největším rozměru 10 cm, mnohočetné objemné splývající pakety uzlin před i za dolní dutou žilou zaujímající do sebe i hilové cévy. Nález hodnocen jako radikálně inoperabilní. Biopsií pod CT verifikován světlolobuněčný renální karcinom grade 2 dle Fuhrmannové. Nález byl indikován k downsizingu pomocí biologické léčby. Pacientka léčbu sunitinibem bohužel špatně toleruje (zvracení).

1A – axiální řez, **1B** – ární řez, **1C** – ální řez

Fig. 1.

Woman 57-year-old with advanced renal tumour of the right kidney T3aN2M0, biopsy clear renal cell carcinoma, grade 2 by Fuhrmann. Tumour was indicated for downsizing with sunitinib. Unfortunately, the patient intolerates it due to vomiting.

1A – section, **1B** – section, **1C** – section

výsledky dvou podobných studií z Holandska a Velké Británie a souhrnná práce potvrdila bezpečnost provedení CRNE po předchozí léčbě 2 či 3 cyklů sunitinibem. Další výsledky v tomto směru jistě přinese zmíněná studie EORTC-30073. Jinak vysazení biologické léčby před chirurgickým výkonem se doporučuje minimálně 24 hodin před operací u TKI (9), jenž mají krátký poločas v řádu desítek hodin. Někteří autoři ale doporučují interval až 2 týdny (34). U bevacizumabu majícího poločas 21 dní se jeho předoperační podávání buď raději nedoporučuje (34) anebo by musel být vysazen minimálně 4 týdny před operací, u resekčních výkonů raději 6 týdnů, jak známo z využití bevacizumabu u kolorektálního karcinomu (35). Opětovné nasazení biologické léčby po chirurgickém výkonu je doporučováno v případě bezproblémového hojení až za 4 týdny (35).

CHIRURGICKÁ LÉČBA METASTÁZ

Obecně je přijímán názor, že chirurgická resekce omezeného počtu orgánových metastáz renálního karcinomu, je-li technicky možná, přináší pacientovi profit. Je však třeba zdůraznit, že toto doporučení vychází pouze z retrospektivních pozorování (36, 37). Výsledky se v údajích jednotlivých autorů významně liší v závislosti na konkrétním složení hodnoceného souboru. Pětileté přežití se pohybuje mezi 16 % a 69 % (36). Kavolius publikoval výsledky souboru 141 nemocných, u kterých byly radikálně odstraněny orgánové metastázy zachycené během sledování po nefrektomii (metachronní metastázy). Nejpriznivější výsledky byly spojeny s resekci solitární metastázy, kde dosáhlo pětileté přežití 52 % oproti 29 % při resekci mnohočetných ložisek. Nejlepší prognózu (pětileté celkové přežití v 63 %) měli pacienti se solitárními ložisky ve žlázových orgánech (štítná žláza, slinné žlázy, pankreas, nadledvina, ovária) následované nemocnými se solitárními plicními metastázami (pětileté celkové přežití v 54 %) (36). Van der Poel (37) potvrdil na souboru 101 pacientů se synchronními (zachycenými současně s primárním nádorem) i metachronními ložisky relativně dobrou prognózu nemocných po resekci plicních metastáz ve srovnání s ložisky v jiných lokalitách. Ve své analýze však neprokázal

rozdíly mezi nádorově specifickým přežitím u solitárních a mnohočetných ložisek (37). Na základě těchto pozorování byla chirurgická exstirpace solitární nebo omezeného počtu metastáz v případě jejich operability v době imunoterapie jednoznačně indikována. Vzhledem k tomu, že dostupná data v souvislosti s biologickou léčbou nejsou k dispozici, je tento koncept léčby doporučován i v současnosti. Teoreticky indikaci metastasektomie podporuje i skutečnost, že biologická léčba prodlužuje dobu do progresu i přežití, ale obvykle nevede k trvalému vyléčení pacienta. Metastasektomie by oproti tomu měla dávat šanci na vyléčení.

Jinou otázkou je indikace chirurgického výkonu po léčbě systémové, v případě jejího dobrého efektu. Již v éře imunoterapie bylo pozorováno, že u pacientů s dobrou odpovědí na systémovou léčbu lze dosáhnout velmi dobrých výsledků chirurgickou resekci reziduálních nádorových ložisek (38). Vzhledem k předpokladu častější a lepší odpovědi u cílené biologické léčby bude zřejmě tento multimodální přístup v budoucnu využíván mnohem častěji (39). Konkrétní doporučení však budou muset být podložena širší zkušeností a prospektivními studiemi.

ZÁVĚR

Závěrem lze shrnout, že CRNE je i v době biologické léčby u pacientů v dobrém biologickém stavu zatím stále indikována. Nedostatečný efekt je u pacientů ve špatném biologickém stavu, vysoce rizikových tumorů, u tumorů $\geq T3$, u metastáz jater, symptomatických metastáz, postižení uzlin retroperitonea a mediastina, elevací LHD a poklesu albuminu. Definitivní odpověď na úlohu CRNE dají až probíhající klinické studie, zejména CARMENA. Zmenšení (downsizing) inoperabilního tumoru předoperačně je indikováno jen přísně individuálně. Neoadjuvantní i adjuvantní léčba jsou zatím cílem klinických studií bez indikace v každodenní klinické praxi. Vysazení TKI před operací se doporučuje alespoň 24 hodin, lépe ale několik dní, opětovné nasazení nejdříve za 4 týdny. Bevacizumab je nutné vysadit minimálně 4 týdny před operací. Metastasektomie solitární metastázy či omezeného množství metastáz je stále indikována.

LITERATURA

1. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, www.svod.cz
2. **Kwan KG, Kapoor A.** Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma: the evolving role of surgery in the era of molecular targeted therapy. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 157–165.
3. **Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC.** The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. In *t J Urol* 2009; 16: 227–233.
4. **Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB.** The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 1978; 120: 148–152.
5. **Montie JE, Stewart BH, Straffon RA, et al.** The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 117: 272–275.
6. **Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, et al.** Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993; 150: 463–466.
7. **Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, dePrijck L, Sylvester R.** Radical nephrectomy plus interferon- α -based immunotherapy compared with interferon- α alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966–970.
8. **Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Rov V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED.** Nephrectomy followed by interferon α -2b compared with interferon α -2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655–1659.
9. **Bex A, Jonasch E, Kirkali Z, Majean A, Mulders P, Oudard S, Patard JJ, Powles T, Poppel H, Wood CG.** Integrating surgery with targeted therapies for renal cell carcinoma: current evidence and ongoing trials. *Eur Urol* 2010; 58: 819–828.
10. **Motzer RJ, Figlin RA, Hutson TE, et al.** Sunitinib versus interferon- α (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5024.
11. **You D, Jeong IG, Ahn JH, Lee DH, Lee JL, Hong H, Ahn H, Kim CS.** The value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *J Urol* 2011; 195: 54–59.
12. **Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, McDermott DE, Rini BI, Heng DY.** The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011; 185(1): 60–66.
13. **Szczylik C, Porta C, Bracarda S, et al.** Sunitinib in patients with or without prior nephrectomy (Nx) in an expanded access trial of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl): Abstract 5124.
14. **Richey SL, Culp SH, Jonasch E, Corn PG, Pagliaro LC, Tamboli P, Patel KK, Matin SE, Wood CG, Tannir NM.** Outcome of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy without cytoreductive nephrectomy. *Ann Oncol* 2010 (Epub ahead of print).
15. **Zini L, Capitanio U, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SE, Arjane P, Widmer H, Montorsi F, Patard JJ, Karakiewicz PI.** Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009; 73(2): 342–346.
16. **Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, Margulis V, Tamboli P, Matin SE, Wood CG.** Can We Better Select Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma for Cytoreductive Nephrectomy? *Cancer* 2010; 116: 3378–3388.
17. **Escudier B.** Benefit of cytoreductive nephrectomy in metastatic RCC: do we learn from retrospective studies and small prospective studies? *Ann Oncol* 2011 (Epub ahead of print).
18. Clinical trials, www.clinicaltrials.gov
19. **Bex A, van der Veldt AAM, Blank C, van den Eertwegh AJM, Boven E, Horenblas S, Haanen J.** Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol* 2009; 27: 533–539.
20. **Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PF, Sinescu IC.** EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. *Eur Urol* 2010; 58(3): 398–403.

21. **Matin SF, Madsen LT, Wood CG.** Laparoscopic cytoreductive nephrectomy: The M.D. Anderson cancer center experience. *Urology* 2006; 68: 528–532.
22. **Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, Kwon ED, Zincke H, Blute ML.** The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176(5): 1990–1995.
23. **Hutterer GC, Patard JJ, Colombel M, et al.** Cytoreductive nephron sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 2428–2433.
24. **Capitanio U, Zini L, Perrotte P, Sharlat SF, Jejdres C, Arjane P, Pharand D, Widmer H, Péloquin F, Montorsi F, Patard JJ, Karakiewicz PI.** Cytoreductive partial nephrectomy does not undermine cancer control in metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. *Urology* 2008; 72: 1090–1095.
25. **Hellenthal NJ, Mansour AM, Hayn MH, Schwaab T.** Is there a role for partial nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma? *Urol Oncol* 2011 (Epub ahead of print).
26. **Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al.** Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: An international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3316–3322.
27. **Tan MH, Kanesvaran R, Li H, Tan HL, Tan PH, Wong CF, Chia KS, Teh BT, Yuen J, Chong TV.** Comparison of the UCLA Integrated Staging System and the Leibovich score in survival prediction for patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2010; 75(6): 1365–1370.
28. **Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Matin SF, Tamboli P, Jonasch E, Wood CG.** Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59: 10–15.
29. **Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al.** Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol* 2008; 53: 845–848.
30. **Robert G, Gabbay G, Bram R, Wallerand H, Deminière C, Cornelis F, Bernhard JC, Ravaud A, Ballanger P.** Case study of the month. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55(6): 1477–1480.
31. **Patard JJ, Thuret R, Raffi A, Laguerre B, Bensalah K, Culine S.** Treatment with sunitinib enabled complete resection of massive lymphadenopathy not previously amenable to excision in a patient with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55: 237–239.
32. **Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, Novick AC, Campbell SC.** Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 181(2): 518–523.
33. **Powles T, Kayani I, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, Shamash J, Sarwar N, Boletti K, Sadev A, O'Brien T, Berney D, Beltran L, Haanen J, Bex A.** The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol* 2011 (in print), doi: 10.1093/annonc/mdq654
34. **Harshman LC, Yu RJ, Allen GI, Srinivas S, Gill HS, Chung BI.** Surgical outcomes and complications associated with presurgical tyrosine kinase inhibition for advanced renal cell carcinoma (RCC). *Urol Oncol* 2011 (Epub ahead of print).
35. **Mariani P.** The safety of perioperative bevacizumab use. *J Chir (Paris)* 2010; 147(Suppl 1): S12–S17.
36. **Kavolius, J.P., Mastorakos, D.P., Pavlovich, C, et al.** Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261–2266.
37. **Van der Poel, H.G., Roukema, J.A., Horenblas, S, et al.** Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999; 35: 197–203.
38. **Krishnamurthi V, Novick AC, Bukowski RM.** Efficacy of multimodality therapy in advanced renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51: 933–937.
39. **Rini BI, Shaw V, Rosenberg JE, et al.** Patients with metastatic renal cell carcinoma with long-term disease-free survival after treatment with sunitinib and resection of residual metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2006; 5(3): 232–234.