

Przed erą immunoterapii wyniki leczenia chirurgicznego mRCC były złe. 53% chorych przeżywało 6 mies., 43% – rok, 26% – 2 lata i 13% – 5 lat. Na przeżycie korzystny wpływ miały przerzuty tylko do płuc, nieobecność wznowy miejscowej lub przetrwałego guza i długi okres między pojawieniem się przerzutów a wycięciem nerki. Pojedyncze długotrwałe przeżycia uzasadniały te – heroiczne czasami – operacje, ale w wielu ośrodkach uważano, iż chorzy z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, w kościach lub/i wątrobie nie powinni być kwalifikowani do leczenia operacyjnego. Leczenie przerzutów do kości pomagało zwalczać ból i zapobiegało złamaniom patologicznym. Po skojarzeniu nefrektomii z immunoterapią osiągnęto lepsze wyniki niż po samej tylko immunoterapii, lub po samej tylko nefrektomii. Przekładało się to na codzienne, rutynowe postępowanie. Na wielu oddziałach urologicznych wycinano nerki zawsze, kiedy było to technicznie możliwe i przekazywano chorych do ośrodków onkologicznych na dalszą immunoterapię lub chemioimmunoterapię. Sytuacja uległa radykalnej zmianie w momencie pojawienia się leków przeciwnowotworowych z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (sunitinib, sorafenib), inhibitorów mTOR (temsirolimus) czy przeciwciał monoklonalnych VEGF. Wysoki odsetek chorych, u których uzyskiwano przeżycie wolne od progresji, spowodował postawienie pod znakiem zapytania miejsca nefrektomii w nowych schematach leczenia. Wyjaśnienie tego problemu i określenie roli leczenia chirurgicznego w mRCC będzie możliwe dopiero po przeprowadzeniu całej serii prospektywnych doświadczeń klinicznych, które właśnie się rozpoczynają.

Słowa kluczowe: rozsiany rak nerki, nefrektomia, immunoterapia.

Czy istnieją i jak zmieniają się granice leczenia chirurgicznego miejscowo zaawansowanego i rozsiańego raka nerki (*metastatic Renal Cell Cancer – mRCC*)

The boundaries of the surgical treatment of locally advanced and metastatic renal cell cancer (mRCC) – do they exist and how they are changing?

Andrzej Borkowski

Klinika Urologii, Akademia Medyczna w Warszawie

Do niedawna jeszcze, przed erą immunochemioterapii, a zwłaszcza przed pojawieniem się nowych tzw. *smart drugs*, jedynym skutecznym leczeniem nowotworów nerki było leczenie chirurgiczne. Terapia taka, uzasadniona zawsze w nowotworze ograniczonym do narządu, była przedmiotem kontrowersji w przypadku zaawansowania miejscowego, czy przerzutów odległych. Skuteczność leczenia chirurgicznego była bowiem niewielka.

W raku miejscowo zaawansowanym naciek wątroby zdarzał się rzadko (częściej dochodziło do uciśnięcia i przesunięcia), przerzuty do wątroby były częstsze niż naciek przez ciągłość. Naciek dwunastnicy czy trzustki bywał również nieczęsty i prawie zawsze wiązał się ze złym rokowaniem.

Celem leczenia miejscowo zaawansowanego raka nerki było wycięcie guza wraz z wciągniętymi w naciek jelitami, śledzioną i mięśniami jamy brzusznej. Jednoczesne częściowe wycięcie wątroby wyjątkowo prowadziło do wyleczenia, mogło dawać jedynie wydłużenie przeżycia. Według większości autorów mniej niż 5% chorych z naciekiem sąsiednich narządów przeżywało 5 lat [1].

Częściowe (z konieczności) wycięcie dużego, naciekającego guza (*debulking*), przed erą immunoterapii i chemioterapii uzasadnione było także wyjątkowo. Tylko 12% chorych po takim postępowaniu przeżywało 12 mies. [2].

Obecność czopu nowotworowego w żyłę głównej dolnej uzasadniała agresywne leczenie chirurgiczne, jeżeli nie stwierdzano przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych, a 5-letnie przeżycie mogło u takich chorych wynosić 47–69%. Wpływ rozmiarów czopu (wysokość jego części dogłowej) na przeżycie pozostaje przedmiotem sporów [1].

Wznowa miejscowa po nefrektomii radykalnej w guzach T1-T2 N0, M0 jest rzadka, natomiast występuje często (nawet u >50% chorych) w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub rozsianej [3]. U chorych z izolowaną wznową miejscową (zwłaszcza niewęzłową), pod nieobecność przerzutów odległych, wycięcie chirurgiczne powinno być wykonane zawsze, jeśli jest to technicznie możliwe [4].

Rak rozsiany

Jeszcze do niedawna u ok. 1/3 chorych w momencie rozpoznania stwierdzano już przerzuty odległe, a u 40% pozostałych rozwijały się one po nefrektomii. Odsetki te w dobie wczesnych, przypadkowych rozpoznań związanych z popularyzacją badań ultrasonograficznych jamy brzusznej uległy zapewne obniżeniu.

Mniej niż u 1% chorych dochodziło do regresji przerzutów po wycięciu guza pierwotnego na skutek nierozpoznanych bliżej procesów immunologicznych.

Before the immunotherapy era the results of surgical treatment of mRCC were bad. 53% of patients survived 6 months, 43% 1 year, 26% 2 years and 13% 5 years. Favourable factors influencing the survival rate were: lung metastases only, absence of local recurrence or residual tumour, and a long period between kidney removal and appearance of metastases. Single long-term survivals justified these sometimes heroic surgical procedures; however, in many centres patients with central nervous system metastases, bone metastases and/or liver metastases were disqualified from surgery.

Therapy of bone metastases helped to control pain and prevented pathological fractures.

After combining nephrectomy with immunotherapy the results were better than after immunotherapy alone or nephrectomy alone. This changed everyday practice. In many centres nephrectomy was always performed when technically feasible and patients were referred to oncology centres for further immunotherapy or chemo-immunotherapy. This situation changed radically when new oncological drugs such as tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib), mTOR inhibitors (temisirolimus) or VEGF monoclonal antibodies were introduced. The high percentage of patients with progression-free survival made questionable the role of nephrectomy in new treatment schemes. The explanation of this problem and establishment of the surgical therapy role in mRCC will only be possible after a series of prospective clinical trials which are about to begin.

Key words: metastatic renal cell cancer, nephrectomy, immunotherapy.

Tylko chorzy z pojedynczymi przerzutami (1,6–3,2%), co świadczy o mniejszej agresywności choroby, mogli liczyć na wydłużenie przeżycia po jednoczesnym wycięciu nerki i zmianie przerzutowej.

Jeżeli natomiast pojedyncze przerzuty pojawiały się po nefrektomii, po ich wycięciu 23–35% chorych przeżywało 5 lat; korzystne rokowanie związane było w tych przypadkach szczególnie z przerzutami do płuc, nadnercza lub mózgu [5, 6]. Golimbu zaobserwował, że po resekcji asynchronicznych przerzutów płucnych, średnie przeżycie trwało 55 mies., kiedy przerzuty stwierdzano po ponad 2 latach od czasu wykonania nefrektomii, zaś tylko 22 mies., jeżeli pojawiły się one wcześniej [7].

Agresywne leczenie przerzutów do kości, zwłaszcza u chorych w dobrym stanie ogólnym, pomaga zwalczać bóle i zapobiega złamaniom patologicznym. U dobrze wyselekcjonowanych 38 chorych z pojedynczym przerzutem do kości kończyn, w długim czasie po nefrektomii uzyskano przeżycie średnie ponad 5 lat [8]. Natomiast w innym badaniu średnie przeżycie po zabiegu ortopedycznym wynosiło zaledwie 22 mies., ale aż 90% chorych uzyskało znaczne zmniejszenie dolegliwości [9].

U ponad 90% chorych z przerzutami do mózgu stwierdza się inne zmiany przerzutowe [10]. Średnie przeżycie po resekcji przerzutów mózgowych wynosiło tylko 12,6 mies., ale 8,5% chorych przeżywało ponad 5 lat [11].

Znaczenie rozległej resekcji węzłów chłonnych jest przedmiotem sporu. Ma ono raczej znaczenie diagnostyczne (*staging*), niż terapeutyczne [12]. Być może tylko chorzy z mikroskopowym zajęciem węzłów mogą odnieść korzyść z limfadenektomii.

Brak jest prospektywnych badań dotyczących wyników chirurgicznego leczenia przerzutów raka nerki. Postępowanie takie może mieć jednak duże znaczenie paliatywne, a u niektórych chorych, w dobrym stanie ogólnym i z małą masą guza może także wydłużać przeżycie. U 11% z grupy 101 chorych, u których wykonano łącznie 152 metastazektomie, w 3 lata po zabiegu nie stwierdzano wznowy (także u chorych z przerzutami kostnymi), a u pojedynczych chorych z przerzutami do kości ramiennej i żuchwy przeżycie bez objawów choroby wynosiło odpowiednio 125 i 165 mies. [13].

Na podsumowanie wyników leczenia chirurgicznego miejscowo zaawansowanego i rozlanego raka nerki w dobie przed wprowadzeniem leczenia skojarzonego, nadaje się doskonale analiza naturalnej historii rozlanego nerki przeprowadzona w 1978 r. przez Dekerniona. 53% chorych przeżywało 6 mies., 43% – rok, 26% – 2 lata i 13% – 5 lat. Na przeżycie miały korzystny wpływ przerzuty tylko do płuc, nieobecność wznowy miejscowej lub przetrwałego guza i długi okres między pojawieniem się przerzutów a wycięciem nerki. Nefrektomia u chorych z przerzutami była związana z 6% śmiertelnością, ale wydłużała przeżycie w porównaniu z chorymi, którym nie wycinano nerki. Najprawdopodobniej związane było to z doбором chorych do nefrektomii, gdyż ogólnie przeżycie tych pacjentów nie było dłuższe niż całej obserwowanej grupy [2].

Z tego powodu wielu chirurgów w tym okresie nie decydowało się na wycięcie nerki u chorego z przerzutami synchronicznymi, zwłaszcza o lokalizacji pozapłucnej, sugerując, iż dolegliwości związane z guzem pierwotnym można leczyć przez embolizację nerki. Ci, którzy decydowali się na wycięcie nerki argumentowali, iż u pojedynczych chorych obserwowano długotrwałe przeżycia.

Wyżej prezentowany obraz zmienił się w dobie leczenia skojarzonego.

Nefrektomia z chemioimmunoterapią

Od lat 80., kiedy było już jasne, że klasyczne, cytotoksyczne chemioterapeutyki, podobnie jak i radioterapia okazały się wysoce nieskuteczne, immunoterapia awansowała na miejsce terapii z wyboru w leczeniu mRCC. Rozpoczęto wiele randomizowanych doświadczeń klinicznych, które miały ocenić znaczenie immunoterapii i chemioimmunoterapii, stosowanych jako monoterapia lub w połączeniu z wycięciem nerki, w leczeniu chorych w tym stadium zaawansowania. Interleukina 2 (IL-2) i interferon alfa (IFN- α) zostały już uprzednio zidentyfikowane jako leki, po których występują najczęstsze i niekiedy długotrwałe odpowiedzi.

W prospektywnym doświadczeniu klinicznym przeprowadzonym przez SWOG pod kierownictwem Flanigana wykazano, że mediana przeżycia chorych z mRCC, leczonych samym tylko interferonem alfa-2b wynosi 8,1 mies. i wzrasta do 11,1 mies., jeżeli poprzedzić immunoterapię wycięciem nerki ($p=0,05$) [14].

Grupa EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka) pod kierunkiem Mickisha w podobnym doświadczeniu wykazała, iż mediana przeżycia po samej tylko immunoterapii na bazie interferonu alfa, wynosząca 7 mies., wzrasta do 17 mies., jeżeli została poprzedzona nefrektomią [15].

Udowodniono więc, że po skojarzeniu nefrektomii z immunoterapią osiąga się lepsze wyniki niż po samej tylko immunoterapii, lub po samej tylko nefrektomii. Przekładało się to na codzienne postępowanie rutynowe. Na wielu oddziałach urologicznych obowiązywało wycięcie nerki zawsze, kiedy było to technicznie możliwe, a następnie przekazywanie chorych do ośrodków onkologicznych na dalszą immunoterapię lub chemioimmunoterapię.

Największą korzyść z leczenia skojarzonego, w postaci wydłużenia przeżycia, odnoszą chorzy z przerzutami tylko do płuc, u których można było zastosować co najmniej 2 kursy leczenia, u których uzyskano obiektywną odpowiedź trwającą co najmniej 3 mies., oraz jeżeli przerzuty wystąpiły w co najmniej 2 lata po wycięciu nerki (przerzuty metachroniczne) [16].

W niektórych ośrodkach uważano nadal, iż kwalifikacja do nefrektomii z następującą immunoterapią nie powinna obejmować chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, w kościach i/lub wątrobie [17].

Sytuacja, utrwalona przez wieloletnie doświadczenia w stosowaniu schematów immunoterapii lub immunochemioterapii po cytoredukcyjnej nefrektomii, uzasadniona prospektywnymi kontrolowanymi doświadczeniami klinicznymi [14, 15], uległa radykalnej odmianie w momencie pojawienia się leków przeciwnowotworowych z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (sunitinib, sorafenib), inhibitorów mTOR (temsirolimus) czy przeciwciał monoklonalnych VEGF (bevacizumab) [18].

W prospektywnych doświadczeniach klinicznych udowodniono skuteczność tych leków w przedłużaniu czasu przeżycia wolnego od progresji w stosunku do *placebo*, oraz interferonu alfa [19–21].

Niestety, wiele problemów jest ciągle niewyjaśnionych, a jednym z ważniejszych z nich jest miejsce cytoredukcyjnej nefrektomii i metastazektomii w dobie nowych leków. Jak bardzo trafnie streścił to E. Jonasch z MD Andersen Cancer Center podczas 17th *International Prostate Cancer Update Meeting* w lutym 2007 r. w Vail Cascade w Colorado USA, mamy obecnie nowe leki, a stare przyzwyczajenia. Mamy wiele nowych leków, które znacząco wydłużają przeżycie wolne od progresji (PFS) i najprawdopodobniej będą miały wpływ na przedłużenie całkowitego przeżycia (OS), ale pozostały paradygmaty standardowego leczenia z okresu immunoterapii. Najwyższy czas, aby przemyśleć miejsce nefrektomii w obliczu nowych terapii systemowych. Mechanizm działania nowych leków nie jest do końca rozpoznany. Trzeba nauczyć się, jak oceniać odpowiedź na nowe preparaty, gdyż monitorowanie terapii w oparciu o tomografię komputerową i kryteria klasyfikacji wg RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) są dalece nie-

doskonałe. Mimo zahamowania progresji u ponad 70% chorych, jedynie u mniej niż 10% z nich obserwuje się odpowiedź wg RECIST [22]. W większości guzów obserwuje się martwicę centralną, niejednokrotnie powiększenie rozmiarów guza związane z powstaniem nacieku zapalnego [18]. Być może na etapie choroby rozsianej usuwanie nerki i przerzutów nie będzie dłużej konieczne, a przy pomocy nowych terapii uda się zmienić nieuchronny w rozsialego raku nerki wyrok szybkiej śmierci na chorobę bardziej przewlekłą, z którą chory będzie się musiał nauczyć żyć, jak to się dzieje obecnie w przypadku innych nowotworów [23].

Czy nowe leki mogą być stosowane łącznie, czy sukcesywnie, czy będzie jeszcze miejsce dla immunoterapii, czy inne będzie podejście i inne leki dla chorych w złym i dobrym stanie ogólnym? Panel ekspertów, złożony z najwybitniejszych onkologów amerykańskich, ocenił różne scenariusze kliniczne w mRCC i zasadność stosowania najrozmaitszych modeli leczenia w 3-stopniowej skali – wybór właściwy, niepewny i niewłaściwy.

Dla scenariusza – chory z mRCC, z guzem pierwotnym nieusuniętym, bez uprzedniej immunoterapii, nefrektomia była uznana za uzasadnioną, u chorego z małym ryzykiem chirurgicznym, objawami związanymi z guzem pierwotnym i ograniczoną masą przerzutów. Nefrektomia została uznana za decyzję niewłaściwą u chorych z dużym ryzykiem chirurgicznym, dużą masą przerzutów i braku objawów związanych z guzem pierwotnym.

Sugerowano konieczność przeprowadzenia licznych, dodatkowych prospektywnych doświadczeń klinicznych, aby lepiej ocenić korzyści, ryzyko i miejsce nefrektomii cytoredukcyjnej u chorych w złym stanie ogólnym, bez objawów ze strony guza pierwotnego. Wyjaśnienia wymaga również rola nefrektomii przy różnych wariantach nowych form terapii systemowej [24].

Rozpoczęto już, lub za chwilę zacznie się rekrutację do nowych doświadczeń klinicznych:

- sunitinib vs sorafenib vs *placebo* po nefrektomii lub nefrektomii częściowej u chorych z RCC pT1b, G3-4, pT2-4, N+ (NCT 00326898);
- bevacizumab + erlinitonib u chorych z mRCC bez nefrektomii z 3 możliwościami:
 - nefrektomia + kontynuacja leczenia w przypadku dobrej odpowiedzi lub stabilizacji choroby,
 - nefrektomia + nowa terapia systemowa w przypadku progresji przy dobrym stanie ogólnym, lub
 - nowy schemat leczenia lub opieka paliatywna u chorych z progresją w złym stanie ogólnym;
- sorafenib u chorych z mRCC przed nefrektomią, a potem 3 różne kombinacje kontynuowania leczenia sorafenibem i w różnym okresie wycięcia nerki (NCT 00126659);
- podobne do poprzedniego badanie z sunitinibem.

Te 4 podane przykłady projektowanych doświadczeń klinicznych pokazują kierunek, w jakim zmierzać będą badania, mające określić rolę leczenia chirurgicznego w mRCC.

Piśmiennictwo

1. Novick AC, Campbell SC. Treatment of locally advanced renal cell carcinoma. In: Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds.). 8th ed. W.B. Saunders, Philadelphia 2002; 2712-4.

2. De Kernion JB, Ramming KP, Smith RB. Natural history of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1978; 120: 148-52.
3. Phillips E, Messing EM. Role of lymphadenectomy in treatment of renal cell carcinoma. *Urology* 1993; 41: 9-13.
4. Esrig D, Ahlering TE, Lieskowsky, Skiner EG. Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 147: 1491-4.
5. Novick AC, Campbell S.C. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. In: Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds.). 8th ed. W.B. Saunders, Philadelphia 2002; 2714-31.
6. Tolia BM, Whitmore WF jr. Solitary metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol* 1975; 114: 836-8.
7. Golimbu M, Al Askari S, Tessler A, Morales P. Aggressive treatment of metastatic renal cancer. *J Urol* 1986; 136: 805-7.
8. Althausen P, Althausen A, Jennings LC, Mankin HJ. Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1103-9.
9. Smith EM, Kursh ED, Makley J, Resnick MI. Treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 148: 784-7.
10. Saitoh H. Distant metastasis of renal cell adenocarcinoma. *Cancer* 1981; 48: 1487-91.
11. Wronski M, Arbit E, Russo P, Galicich JH. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 1996; 47: 187-93.
12. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schröder FH, de Prijck L. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: Preliminary results of the EORTC randomised phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 1999; 36: 570-5.
13. Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FMJ. Miejsce leczenia operacyjnego w postępowaniu z chorymi z rozszanym rakiem nerki. W: Nowotwory i torbiele nerek. Borkowski A, Czaplicki M (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2002; 357-64.
14. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein Bearmen SI. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-9.
15. Mickisch GHJ, van Popel H, de Prijck L, Sylwester R and the members of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966-70.
16. Żołnierek J. Retrospektywna ocena bezpieczeństwa i skuteczności chemioimmunoterapii w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki. Rozprawa doktorska. Wojskowy Instytut Medyczny. Warszawa 2005.
17. Falick ML, McDermott DF, LaRock D, Long JP, Atkins MB. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 1691-5.
18. Żołnierek J, Nurzyński P, Rzepecki P. Nowe leki stosowane w leczeniu przerzutowego raka nerki. *Współcz Onkol* 2007; 11: 41-47.
19. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
20. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak PD, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
21. Yang JC, Haworth L, Sherry MR, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-34.
22. Staehler M, Haseke N, Schoeppler G, Stadler T, Gratzke Ch, Stief CG. Modern therapeutic approaches in metastatic renal cell cancer. *Eur Urol*, EAU-EBU Update Series 2007; 5: 26-37. 13.
23. Sternberg C. Effects of new advances in drug therapy for kidney cancer. *AUA News*, November 2005; 24-27.
24. Halbert RJ, Figlin RA, Atkins MB, et al. Treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2006; 107: 2375-83.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Andrzej Borkowski**
Klinika Urologii
Akademia Medyczna
ul. Lindleya 4
02-005 Warszawa
tel. +48 22 502 17 02
faks +48 22 502 21 48
e-mail: aborko@amwaw.edu.pl