

Oligometastatski rak ledvic

Oligometastatic kidney cancer

asist. dr. Marina Mencinger, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček. Oligometastatska bolezen raka ledvic ni definirana. Pri razsejani bolezni z majhnim bremenom in indolentnim potekom se dopušča aktivno sledenje. Glavni cilj lokalnega zdravljenja je odlog toksičnosti sistemskega zdravljenja. V prispevku smo opisali dva modela uporabe lokalnega zdravljenja, a niti pri prvem (lokalno ablativno zdravljenje) niti pri drugem (lokalno ablativno zdravljenje v kombinaciji s sistemskimi zdravili) verjetna klinična dobrobit ni podprta z izsledki randomizirane prospektivne raziskave faze III. Oligometastatski rak ledvic zahteva multidisciplinarni pristop. Upoštevamo breme bolezni, biologijo bolezni, histološki podtip, odgovor na predhodno sistemsko zdravljenje, mesto zasevkov in prognostično skupino.

Ključne besede: Oligometastatska bolezen, ledvični rak, prognostična skupina, metastazektomija, zaviralci VEGF, zaviralci imunskih kontrolnih točk

Abstract. Oligometastatic kidney cancer is not defined. An active follow-up can be considered in certain cases with indolent disease course. The main goal of local treatment is to postpone the toxicity of systemic therapy. In this article, we comment on two models of local treatment, but neither the first (local ablative treatment alone) nor the second model (local ablative treatment in combination with systemic drugs) have real evidence for clinical benefit that would be supported by randomised phase III studies. A decision for local treatment should be multidisciplinary and depends on disease burden, histological subtype, disease biology, response to previous systemic treatment, site of metastasis and prognostic group.

Keywords: Oligometastatic disease, Renal cell carcinoma, Prognostic group, Metastasectomy, VEGF inhibitors, Immune check point inhibitors

Rak ledvic se po radikalnem kirurškem zdravljenju ponovi pri polovici bolnikov. Primarno razsejanih je 25–30 %. Spada med redkejše rake, saj je teh približno 3,8 % vseh primerov raka.

Najpogostejši histološki podtip raka ledvic je svetlocelični (70 %), po pogostosti sledijo papilarni tip I in II, kromofobni, sarkomatoidni, translokacijski in karcinom ledvičnih zbiralc. Histološki podtipi se med seboj razlikujejo po kliničnem poteku ter občutljivosti na sistemska zdravila. Podrobna genomska analiza treh najpogostejših histoloških podtipov je razkrila specifične genomske alteracije, značilne za posamezni podtip.

Rak ledvic najpogosteje zaseva v pljuča, bezgavke, kosti, jetra, nadledvičnico in osrednje živčevje. Zasevki so heterogeni, metastaziranje poteka po principu razvejenega drevesa. Kljub hitremu razvoju slikovnih metod mikroskopske metastatske bolezni še ne znamo zaznati.

Oligometastatska bolezen pri raku ledvic ni definirana.

Indolentni potek razširjene bolezni lahko določimo z vrsto slikovnih raziskav. Tudi tu prave definicije ne poznamo. Ob majhnem bremenu in indolentnem poteku se po klinični presoji lahko odločimo za aktivno sledenje ne glede na to, ali gre za sinhrono ali metahrono zasevke. Ugotovljeno je bilo, da pri do 6 % bolnikov bolezen ponikne spontano.

S kriteriji International metastatic RCC database consortium (IMDC) ocenimo prognozo razsejanega ledvičnega karcinoma ob prejemanju tarčnih zdravil. Ti vključujejo biokemične/laboratorijske vrednosti, čas do razsoja ter stanje zmogljivosti

Glavni cilj lokalnega zdravljenja je odlog toksičnosti sistemskega zdravljenja. Tak pristop je priporočen predvsem pri prognostično ugodni skupini z indolentnim potekom. Trenutno se je mogoče nasloniti le na

podatke retrospektivnih serij. Metaanaliza 56 retrospektivnih raziskav na bolnikih z oligometastatsko boleznijo in kirurško intervencijo je pokazala dolgo pričakovano preživetje. Zavedati se je treba, da gre že za vnaprej izbrane bolnike z odlično prognozo.

Odgovora na vprašanje, ali pri indolentnem poteku zgolj opazovanje prinaša enako klinično dobrobit kot kirurška metastazektomija ali uporaba drugih ablativnih metod, pravzaprav nimamo.

Razsejano bolezen praviloma zdravimo sistemsko z zaviralci tirozinskih kinaz (ZTK), ki delujejo na receptorje VEGF in mTOR, ter zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Kombinacija dveh ZIKT je vlila optimizem bolnikom s srednje in prognozično manj ugodnim razsejanim rakom ledvic, saj omogoča dolgotrajne remisije in dolgo preživetje. V prvem redu zdravljenja je kombinacija ZTK in ZIKT pokazala izboljšanje preživetja v primerjavi s standardnim sunitinibom v vseh prognozičnih skupinah.

Citoreduktivna nefrektomija je glede na post hoc analizo prospektive faze III raziskave CARMENA smiselna zgolj pri bolnikih z razsejanim ledvičnim karcinomom z največ enim kriterijem IMDC. V tej raziskavi je omenjena skupina bolnikov po nefrektomiji ob zdravljenju s sunitinibom imela daljše preživetje kot skupina, ki je prejela zgolj sunitinib (31,4 proti 25,2 m).

Vloga citoreduktivne kirurgije pri srednji prognozični skupini je manj poznana. Pragmatičen pristop bi bil primarno oceniti občutljivost na sistemska zdravila ter nato ob ugodnem odzivu na sistemsko zdravljenje nadaljevati s kirurškim. Tak pristop je imela raziskava SURTIME faze II, ki je potrdila podaljšano preživetje pri bolnikih, ki so prejeli sunitinib pred kirurškim posegom.

Kombinacije sistemskih zdravil so se izkazale kot zelo uspešne pri obvladovanju tumorskega bremena kot tudi pri vzdrževanju dolgotrajne remisije bolezni. Nestrpno čakamo rezultate kontroliranih kliničnih raziskav, ki preučujejo vlogo citoreduktivne nefrektomije v obdobju ZIKT. To podpirajo retrospektivne raziskave, ki poročajo o podaljšanem preživetju pri uporabi multimodalnega zdravljenja.

Ko razsojamo o lokalnem ablativnem zdravljenju razsejane bolezni, bi praviloma morali upoštevati tudi histološki podtip tumorja. Metaanaliza retrospektivnih raziskav na papilarnih karcinomih ledvice je pokazala, da je metastazektomija povezana s podaljšanim preživetjem tudi pri bolnikih z razsejanim papilarnim karcinomom tipa 2.

Ne samo breme bolezni, indolentni potek ter histološki podtip, pod drobnogled moramo vzeti tudi mikrookolje v posameznih organih. Zasevki v trebušni slinavki imajo na splošno dobro prognozo, zato metastazektomija tu ni priporočljiva, saj je lahko povezana z usodnimi zapleti, ki prevladajo nad možno dobrobitjo lokalnega zdravljenja.

V randomizirani prospektivni raziskavi faze III Keynote 564 so preučevali učinkovitost dopolnilnega zdravljenja s pembrolizumabom po resekciji primarnega svetloceličnega karcinoma. Vključili so manjše število bolnikov s sinhronimi zasevki, ki so bili dostopni kirurški resekciji. Primarni cilj, to je odlog do napredovanja bolezni ali smrti po opazovalnem času 24 mesecev, je bil statistično daljši v skupini, ki je prejela dopolnilno zdravljenje s pembrolizumabom. Zasevke so kirurško resecirali sočasno ob nefrektomiji ali v obdobju enega leta po odstranitvi primarnega tumorja. Srednji čas do napredovanja še ni bil dosežen. Zgolj 29 (5,8 %) bolnikov je imelo oddaljene resektabilne zasevke, zato moramo biti zadržani do teh izsledkov, čeprav je podanaliza te podskupine pokazala prednost pembrolizumaba v času do napredovanja bolezni. Dejansko pa tem bolnikom ne odložimo sistemskega zdravljenja, saj ga prejmejo postoperativno.

Komentirali smo dva modela uporabe lokalnega zdravljenja, a niti prvi (lokalno ablativno zdravljenje kot unimodalno zdravljenje ob indolentnem poteku) niti drugi (lokalno ablativno zdravljenje v kombinaciji s sistemskimi zdravili) nimata pravih dokazov o možni klinični dobrobiti, ki bi bili podprti z randomizirano prospektivno raziskavo faze III.

Kombinacija učinkovitega sistemskega zdravljenja ter lokalnega zdravljenja verjetno prinaša največjo klinično dobrobit bolnikom srednje prognozične skupine. Izziv bo določiti ciljno podskupino, ki ji bo ta multimodalni pristop najbolj koristil.

Literatura

1. Bex, A. et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cyto-reductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 5, 164–170 (2019).
2. Hall, M. E. et al. Association between cyto-reductive nephrectomy and survival among patients with metastatic renal cell carcinoma receiving modern therapies: a systematic review and meta-analysis examining effect modification according to systemic therapy approach. *Cancer Causes Control* 32, 675–680 (2021).
3. Choueiri, T. K. et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 385, 683–694 (2021).
4. Dabestani, S. et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet. Oncol.* 15, e549–e561 (2014).
5. Motzer, R. J. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 20, 71–90 (2022).