

echokardiograficky (a event. i zátěžově) vyšetřovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí a chronickým selháním ledvin by mohlo také přinést další informace o patogenezi kardiovaskulárních komplikací a efektivnosti terapeutických intervencí u této populace.

Literatura

Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186–192.

Harnett, JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884–890.

Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207–2211.

Samak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac diseases in dialysis patients: uremia-related risk factors. *Semin Dialysis* 1999;12:69–76.

Léčba pokročilého karcinomu ledvin

Atkins MB. *Management of advanced renal cancer. Kidney Int* 2005;67:2069–2082.

Do rubriky *Nephrology Forum* bylo v květnovém čísle *Kidney Int* zařazeno téma Léčba pokročilého karcinomu ledvin, prezentované a komentované hlavním diskutujícím M. B. Atkinsem z Harvard Medical School, USA. V úvodu byla předložena *kasuistika*. Osmapadesátiletý muž, ex-kuřák, byl předán do péče onkologického pracoviště pro nově zjištěné tumorózní útvary na plicích a ledvinách. Iničiálním příznakem byl pokles libida. Pátrání po příčině vedlo ke zjištění nově vzniklé varikokély a následně byly prokázány tumory v obou ledvinách (o průměru 8 cm vpravo a 2,5 cm vlevo) a četné noduly v plicích. Dále byla prokázána trombóza renální žíly tumorem. Léčba byla zahájena provedením (cytoredukční) pravostranné nefrektomie, následované podáním vysokodávkovaného interleukinu 2 (IL-2) v dávce 600 000 j./kg po 8 hodinách ve dnech 1 až 5 a 15 až 19. Nežádoucí účinky byly četné – přechodná hypotenze, úbytek na váze, renální insuficience atd. Po léčbě přetrvávala přítomnost tumorózní masy v levé ledvině a jednoho reziduálního nodulu v plicích (průměr 7 mm). Po šesti měsících od zahájení léčby byla provedena videothorakoskopie s průkazem karcinomu ledvin v plicním resektu. Tumor v levé ledvině byl léčen radiofrekvenční ablací. Po dalších dvou měsících byly dle CT prokazatelné nové mnohočetné plicní noduly. V rámci záchranné léčby byl pacient zařazen do studie se sorafenibem (BAY 43-9006), inhibítorem raf kinázy. Po třech měsících léčby byla sice pozorována 25% regrese tumoru, avšak po dalších třech měsících byla zjištěna progresse s postižením kostí. Aktivní léčba byla ukončena.

V *diskusi* nad uvedenou kasuistikou bylo zdůrazněno, že uvedený případ je v mnohém typický jak pro epidemiologii a klinický průběh, tak i pro možnosti léčby pokročilého karcinomu ledvin.

Rekapitulace základních údajů o pokročilém karcinomu ledvin:

- Maligní nádory ledvin představují zhruba 3 % všech nově diagnostikovaných karcinomů a úmrtí v USA za rok. V roce 2004 se předpokládalo 32 000 případů a 12 000 úmrtí (Jemal et al., 2002).
 - Karcinom ledvin je častější u mužů, průměrný věk v době diagnózy je kolem 60 let. Rizikovým faktorem je kouření (zvýšení rizika vzniku 1,2 až 2,3násobně).
 - Klasifikace karcinomu ledvin (1997) odlišuje různé podtypy karcinomů na podkladě morfologie, genetických rysů a zárodečných buněk. Konvenční karcinom ledvin ze světlých buněk je nejčastější (65–75 % všech renálních epiteliálních nádorů) a je odvozen z tubulárních buněk proximálního stočeného kanálku. Většina případů jsou sporadické, jednostranné, unifokální. Cytoplazma je světlá či granulární eosinofilní. Podstatná část případů vykazuje růstovou charakteristiku solidního či alveolárního typu. K dalším typům (s klesající četností) patří karcinom chromofilní (dříve označovaný jako papilární), který je častěji bilaterální a multifokální, karcinom chromofobní, karcinom onkocytární a karcinom vycházející ze sběrného kanálku, který je sice vzácný (1 %), avšak vyznačuje se vysokým stupněm agresivity.
 - Některé podtypy karcinomu ledvin se vyznačují specifickými genetickými abnormalitami a genovou expresí; především se jedná o karcinom v rámci Von Hippel Lindauovy choroby (VHL).
- V další části diskuse byly zmíněny podstatné rysy *klinického obrazu* – od asymptomatického průběhu až po komplikace podmíněné přítomností metastáz. V současnosti má v době stanovení diagnózy 60–70 % osob lokalizované onemocnění, 10–15 % karcinom s regionálním rozšířením a 20–25 % karcinom ledvin se vzdálenými metastázami. Nejčastějšími příznaky jsou bolest, hematurie a hmatný nádor. Další příznaky, jako např. varikokéla, mohou vzniknout následkem šíření tumorového trombu v různých cévních strukturách. Samostatnou kapitolou jsou klinické příznaky vyvolané metastázami a paraneoplastické příznaky.



Léčba rozvinutého karcinomu ledvin zahrnuje především cytoredukční nefrektomii a cytokinovou imunoterapii. V poslední době bylo opakovaně potvrzeno, že odstranění nádorové masy nefrektomií

u karcinomu ve stadiu metastáz (*cytoredukční léčba*) zvyšuje účinnost imunoterapie (Flanigan et al., 2001). *Imunoterapie* je léčbou první linie, přičemž nejlépe doložena studii je léčba interferonem- α (IFN- α) a IL-2. Mechanismus účinku spočívá patrně v přímém (nekrotizujícím) působení na buňky nádoru a v anti-angiogenním působení. Podáním IFN- α v denní dávce 5–10 MIU lze – s odstupem několika měsíců – u 10–15 % pacientů docílit odpovědi, která bývá částečná a krátkodobá (6–7 měsíců). Nežádoucí účinky (febrilie, zimnice apod.) se obvykle během léčby zmírňují. Většího účinku, za cenu zvýšené toxicity a vyšších finančních nákladů, lze dosáhnout podáním IL-2, zvláště vysokodávkovaného. Tato léčba spočívá v podání 600 000 až 720 000 j./kg rekombinantního IL-2 formou infuze podané během 15 minut, a to třikrát denně za pobytu v nemocnici. Jednotlivé kúry trvající pět dní jsou podány několikrát za sebou, vždy oddělené několika-denní pauzou. Z 255 pacientů zařazených do studie v roce 1992 bylo dosaženo objektivní odpovědi u 15 % nemocných, s mediánem odpovědi 54 měsíců u responderů. Medián přežívání u 255 nemocných byl 16 měsíců (Mc Dermott, 2004). Podáváním nízkodávkovaného IL-2 či kombinací nízkodávkovaného IL-2 + IFN- α se nepodařilo dosáhnout srovnatelné léčebné odpovědi. Mezi nově testované možnosti léčby patří především:

1. Blokáda angiogeneze vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Uplatňují se jednak protilátky proti VEGF – bevacizumab (Yang, 2003), jednak nízkomolekulární blokátory receptorů proti VEGF (George, 2003).
2. Inhibice B-raf. Raf kináza je důležitý mediátor systému Ras/Raf/MEK, uplatňujícího se v patogenezi některých nádorů. Podáním inhibitoru Raf – sorafenibu – se podařilo v rámci klinických testů fáze II dosáhnout určitého stupně regrese tumoru u 40 % pacientů (Ratain, 2004).
3. Popř. inhibice mTOR kinázy. Předpokládá se, že inhibicí biochemické kaskády mTOR lze docílit blokády růstu tumoru na několika úrovních. Částečných slibných výsledků bylo dosaženo podáním analogu rapamycinu označeného CCI-779.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Pokročilý karcinom ledvin zůstává trvale jednou z obávaných diagnóz, s nimiž se nefrolog setkává, přičemž obava spočívá především v často značně nespokojivých výsledcích léčby rozvinutého karcinomu ledvin. Z tohoto hlediska je komentovaný článek velmi aktuální, neboť přináší nejnovější informace o možnostech léčby.

Kromě samotné problematiky léčby si však zaslouží pozornost ještě některá další témata týkající se karcinomu ledvin. Jedním z nich jsou rizikové faktory pro vznik karcinomu. Z hlediska rizikových faktorů je

možno kromě kouření uvést v menší míře také obezitu (a hypertenzi). Co je však pro nefrology podstatně zajímavější, je vztah karcinomu ledvin k cystické chorobě ledvin získané v urémii (ACKD, z angl. acquired cystic kidney disease). V terénu ACKD, která se vyvíjí u většiny nemocných s chronickým selháním ledvin, dosahuje riziko vzniku karcinomu ledvin (obvykle papilárního typu) 5 až 30 %, z toho až 15 % s metastázami. To je poměrně zřetelný rozdíl proti populaci nemocných s chronickým selháním ledvin bez ACKD a také proti nemocným s polycystickou chorobou ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD), u nichž nejsou k dispozici přesvědčivé údaje o zvýšeném výskytu. Rozdíl v míře rizika vzniku karcinomu ledvin mezi oběma cystickými chorobami má patrně klíč v odlišném mechanismu tvorby cyst a patogenezi obou nosologických jednotek.

Dalším zajímavým a klinicky důležitým tématem (navazujícím na problematiku rizikového terénu pro vznik karcinomu ledvin) je vztah karcinomu k dědičným syndromům. Kromě již zmiňovaného karcinomu ledvin v rámci VHL byl popsán i podstatně vzácnější hereditární papilární karcinom (HPRC), a recentně byly popsány další dva familiální syndromy s výskytem karcinomu ledvin – syndrom Birt-Hogg-Dubé a syndrom fumarát hydratázy. Z širšího hlediska je možno k těmto nádorům přiřadit i karcinom ledvin v rámci tuberózní sklerózy (Henske, 2004). Nové poznatky z patogeneze karcinomu ledvin v rámci VHL jsou důležité pro pochopení mechanismu jeho vzniku obecně. VHL je vzácné dědičné onemocnění s autosomálně dominantním typem přenosu, které má multiorganový charakter postižení (vznik cerebelárních hemangioblastomů, angiomů v sítnici, feochromocytomů a cyst/nádorů v ledvinách). Přibližně u poloviny nemocných s VHL se vyvíjejí karcinomy ledvin, které jsou výlučně ze světlých buněk, často multicentrické a oboustranné. U všech nemocných s VHL lze nalézt zárodečné mutace v genu VHL; v případě přítomnosti karcinomu ledvin u těchto nemocných lze prokázat ztrátu heterozygocie (LOH) v důsledku delece divokého typu alely v lokusu VHL. Důležité je, že i u většiny osob se sporadicky vzniklým karcinomem ledvin (tedy u osob, které netrpí VHL) lze pozorovat tuto ztrátu heterozygocie v lokusu VHL, avšak za současné inaktivace zbylé alely. Je tedy nepochybné, že gen VHL se uplatňuje v patogenezi karcinomu ledvin dědičného i sporadického. Samotný gen VHL kóduje tumor-supresorový protein, který tvoří komplex, navazující se za přítomnosti kyslíku na hypoxii navozovatelný faktor (HIF) a následně způsobuje jeho destrukci. Při podmínkách hypoxie dochází k akumulaci HIF; HIF stimuluje tvorbu různých proteinů, jako jsou VEGF, transformující růstový faktor β 1 (TGF- β 1), destičkový růstový faktor β (PDGF- β), erythropoetin aj. Je-li protein VHL (produkt) nepřítomen, např. v důsledku mutačních změn v genu VHL, spouští se kaskáda dějů uvolněných působením HIF s konečným důsledkem

nadměrné exprese výše uvedených proteinů se všemi klinickými projevy. Valná část nově testovaných molekulárních léčebných prostředků (např. již zmiňovaný bevacizumab) jsou cíleny právě na tyto signální sekvence spouštěné působením HIF.

Oblast léčebných taktik používaných při rozvinutém karcinomu ledvin je v článku rozebrána do značných podrobností, současně je zdůrazněna i ta okolnost, že některé léčebné postupy (podání vysokodávkovaného IL-2) jsou limitovány kromě jiného i náročným způsobem podání, dostupností a/nebo cenou. To je také jistě jedním z hlavních důvodů, proč navzdory nevelké účinnosti v monoterapii IFN- α je i nadále IFN- α věnována velká pozornost (výhodný bezpečnostní profil, mnohočetné mechanismy působení a možnost ambulantního podávání).

Predikce úspěchu při nasazení léčby IL-2 je dnes předmětem diskuse, přičemž důležité jsou především celkový stav nemocného, počet postižených orgánů, přítomnost/absence kostního postižení, preventivní (cytoredukční) léčba, intenzita léčby přidružené trombocytopenie, předchozí léčba IFN a další. Jedním z nadějných faktorů, u kterých se předpokládá, že mohou predikovat úspěšnost léčby IL-2, je CAIX (carbonic anhydrase IX), jejíž exprese v tumorech je ovlivněna HIF-1 α transkripčním komplexem.

Aby bylo možno zhodnotit pokroky dosažené v oblasti léčby karcinomu ledvin, je třeba se alespoň stručně zmínit o léčbě ne-metastazujícího karcinomu. U menších nádorů je dnes snaha o provedení parciální resekce ledvin, u větších je nutná nefrektomie. Dlouhodobé přežití se dnes pohybuje nad 90 %, asi u 10 % dochází k recidivě tumoru. Prognóza je závislá na stadiu, ve kterém je onemocnění diagnostikováno.

Závěrem je možno soublasit se slovy M. B. Atkinse, že ačkoli řada nových léků a klinických studií vztahujících se k (metastazujícímu) karcinomu ledvin vzbuzuje nadějná očekávání, zůstává řada otázek nezodpovězena a dlouhodobé dosažení remise bylo možno prokázat pouze u velmi malého počtu nemocných.

Literatura

- Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23–47.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655–1659.
- McDermott DF, Atkins MB. Application of IL-2 and other cytokines in renal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:455–468.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–434.
- George D, Michaelson D, Oh W, et al. Phase I study of PTK787/ZK 222584 in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:385.
- Henske EP. The genetic basis of kidney cancer: why is tuberous sclerosis complex often overlooked? *Curr Mol Med* 2004;4:825–831.
- Ratain MJ, Flaherty KT, Stadler WM, et al. Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:381.

Imunosupresivní léčba u glomerulonefritid

Javaid B, Quigg RJ. Treatment of glomerulonephritis: will we ever have options other than steroids and cytotoxics? *Kidney Int* 2005;67:1692–1703.

Autoři Javaid B a Quigg RJ uveřejnili v květnovém čísle *Kidney Int* analýzu současného stavu imunosupresivní léčby u glomerulonefritid (GN). Pojmeme glomerulonefritida byla označena skupina onemocnění vystupujících buď jako primární choroby, či jako sekundární projevy systémových chorob, které spojuje přítomnost zánětlivého procesu v glomerulu. Klinický průběh jednotlivých případů GN lze předvídat velmi obtížně, což činí otázku léčby velmi problematickou.



Historický úvod: Thomas Addis v knize *Glomerular Nephritis* v roce 1949 podal návrh léčebných opatření u glomerulárních chorob, přičemž zdůraznil význam „klidového režimu“ a restrikce bílkovin. Úspěšné použití kortikosteroidů (KS) u nemocných s GN popsali poprvé Luetscher a spol. v roce 1950. Po zavedení renální biopsie jako standardní vyšetřovací metody se ukázalo, že u dětí s jinak histologicky normálním vzhledem glomerulů bývá znamenitá odpověď na léčbu kortikosteroidy. U řady dalších nemocných s glomerulonefritidou však byla odpověď na léčbu kortikosteroidy nedostatečná. To byl důvod, proč byla před zhruba čtyřmi desetiletími zahájena éra testování a ověření účinnosti dalších IS či cytostatických látek (6-mercaptopurin, azathioprin, chlorambucil či cyklofosamid). Od té doby došlo k pokroku ve třech hlavních oblastech: 1) Byly provedeny kontrolované studie, které ověřily účinnost IS léčby a umožnily stanovit maximální míru účinku s minimem rizika; 2) Byly testovány možnosti léčby novými IS látkami, jako jsou cyklosporin (Cy), tacrolimus a mykofenolát mofetil (MMF), které lze považovat za látky selektivně imunosupresivní s nízkou toxicitou, a byla prokázána jejich účinnost u některých GN (např. lupoidní nefritidy – LN) (Kuiper-Geertsma, 2003); 3) Standardní současné léčebné praxe se stala opatření podpůrné léčby (především striktní kontrola krevního tlaku). Mezi další metody léčby, které byly studovány, patří především užití plazmaferéz, intravenózních imunoglobulinů a transplantace kmenových buněk. Obecně lze shrnout, že až na malé výjimky (léčba plasmaferézami u Goodpasturova syndromu) se nezdá být jejich účinek natolik mimořádný, aby ospravedlnil jejich běžné užití.