

Metasztatizáló világos sejtes vesesejtes karcinóma sikeres kezelése immunterápiával

Ujváry Miklós dr.¹, Kramer Zsófia dr.², Reichert Judit dr.³, Szendrői Attila dr.^{1,4}, Horváth András dr.⁴

¹Betegápoló Irgalmasrend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Urológiai Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest

³Siófoki Kórház-Rendelőintézet, Radiológiai Osztály, Siófok

⁴Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest



Levelezési cím: dr. Ujváry Miklós, e-mail: ujvarymiki@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: A világos sejtes vesesejtes karcinóma diagnózisának pillanatában a betegek közel egyharmadánál már távoli áttét igazolható. Áttétes esetben jelenleg rendelkezésre álló eszközeinkkel a betegség nem gyógyítható, a szisztémás és sebészi kezelés a beteg élethosszának és életminőségének javítását célozza.

Esetismertetés: A betegnél 8 cm-es, jobb oldali, világos sejtes vesesejtes karcinóma többszörös máj- és tüdőáttétet adott, a vena renalisba és 4 cm hosszan a vena cava terjedő thrombussal. Kombinált immunterápia (nivolumab+ipilimumab) hatására az áttétek regrediáltak. Halasztott nephrectomia szövettani vizsgálata során tumorsejt nem volt kimutatható. További nivolumabkezelés után a távoli áttétek további regressziója igazolódott. Két évvel a diagnózis után metasztázis nem mutatható ki.

Következtetés: Közleményünkkel arra szeretnénk volna felhívni a figyelmet, hogy bizonyos esetekben a rendelkezésre álló szisztémás kezelési lehetőségek, különös tekintettel az immunkezelésre, meglepően hosszú túlélést biztosítanak betegeink számára. A későbbiekben fontos lenne annak feltérképezése, hogy mely betegeknél várható ilyen hosszú túlélési előny, kinél érdemes vállalni az immunkezelés mellékhatásait és költségeit.

KULCSSZAVAK

VILÁGOS SEJTES VESESEJTES KARCINÓMA, IMMUNTERÁPIA, CITOREDUKTÍV NEPHRECTOMIA, IPILIMUMAB, NIVOLUMAB

Successful treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma with immunotherapy

SUMMARY

Introduction: At the time of diagnosis of clear cell renal cell carcinoma, nearly one-third of patients already have confirmed distant metastases. In metastatic disease, cure is not achievable with the treatment options currently available, systemic and surgical treatment aims to improve the patient's life expectancy and quality of life.

Case report: The patient had an 8 cm right-sided clear cell renal cell carcinoma with multiple liver and lung metastases, with a thrombus extending into the renal vein and 4 cm into the vena cava. Combined immunotherapy (nivolumab+ipilimumab) resulted in regression of the metastases. Histopathological examination following delayed nephrectomy revealed no detectable tumor cells. After additional nivolumab treatment, further regression of distant metastases was confirmed. Two years after diagnosis, no metastasis can be detected.

Conclusion: With our case report, we wanted to draw attention to the fact that in certain cases, the available systemic treatment options (with particular regard to immunotherapy) provide surprisingly long survival for our patients. In the future, it will be important to identify which patients are likely to achieve such prolonged survival benefit and for whom it is worth accepting the adverse drug reactions and costs of immunotherapy.

KEYWORDS:

CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA, IMMUNOTHERAPY, CYTOREDUCTIVE NEPHRECTOMY, IPILIMUMAB, NIVOLUMAB

Bevezetés

A veserák az összes malignus daganatos megbetegedés 2–3%-át teszi ki, 2020-ban világszerte több mint 431 000 esetet diagnosztizáltak, közel 180 000 beteg hunyt el vesedaganat miatt (1, 2). A vese daganatos megbetegedéseinek 90%-a vesesejtes karcinóma (RCC), amelyek 70–80%-a világos sejtes vesesejtes karcinóma (ccRCC) (3). A ccRCC diagnózisának pillanatában a betegek közel egyharmadánál már távoli áttét igazolható. A metasztatikus ccRCC közel 80%-a közepes vagy magas kockázatú csoportba sorolható IMDC score (IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) alapján (1. táblázat) (4). Áttétes esetben a betegség jelen ismereteink alapján nem gyógyítható, a szisztémás és sebészi kezelés a beteg élethosszának és életminőségének javítását célozza. Az utóbbi három évtizedben több új kezelési módszert is bevezettek az előrehaladott RCC kezelésében. Egy eset ismertetésén keresztül szeretnénk bemutatni, hogy az immunterápia milyen hatékony lehet radiológiai és szövettani regresszió vonatkozásában metasztatikus ccRCC esetén (3).

Esetismertetés

2023-ban jobb oldali deréktáji fájdalom miatt indult a 60 éves férfi kivizsgálása. A beteg anamnéziséből coronariastent behelyezése és pitvarfibrilláció emelendő ki. A CT-vizsgálaton a jobb vese felső pólusában 8 cm átmérőjű, cisztikus komponenst is tartalmazó tumor ábrázolódott, a jobb vena renalisba, illetve 4 cm hosszban a vena cava inferiorba (VCI) terjedő thrombussal, multiplex máj- és tüdőáttétekkel. A tumor-



1. ÁBRA: JOBB VESE FELSŐ PÓLUSÁBAN 8 CM ÁTMÉRŐJŰ, CISZTIKUS KOMPENST IS TARTALMAZÓ TUMOR CT-KÉPE, A JOBB VENA RENALISBA, ILLETVE A VENA CAVA INFERIORBA (VCI) TERJEDŐ TUMORTHROMBUSSAL, MULTIPLEX MÁJ- ÉS TÜDŐÁTTÉTEKKEL

1. TÁBLÁZAT: AZ IMDC PROGNOSZTIKAI MODELLJE

Prognosztikai faktorkok	Rizikó-csoportok
Alacsony Karnofsky-index <80%	Jó (0 faktor)
A diagnózistól a kezelésig eltelt idő < 1 év	
Alacsony hemoglobinszint (< LLN)	Közepes (1-2 faktor)
Magas korrigált kalciumszint (> ULN)	
Magas neutrofilszám (> ULN)	Rossz (≥3 faktor)
Magas thrombocytaszám (>ULN)	

IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, LLN = a normális alsó határa, ULN = a normális felső határa

thrombus a Neves–Zincke-klasszifikáció szerint II. besorolású volt (1. ábra). Finomtű-biopszia alapján grade 3-as világos sejtes vesesejtes karcinóma igazolódott. IMDC-score alapján rossz prognózisú (3-as érték, medián túlélés 7,8 hónap) csoportba tartozott a beteg a diagnózis és a kezelés között eltelt idő, a neutrophil granulocyták magas koncentrációja és a magas szérumkalcium-koncentráció miatt (4).

Az onkoteam döntése után ICI (immune checkpoint inhibitor) kombinációs kezelés (nivolumab és ipilimumab) indult. Három hónap kombinációs kezelés után a tüdőben lévő áttétek jelentős regressziót, a májban lévő góccok növekedést mutattak. Ekkor emelkedő obstrukciós májenzimértékek miatt nivolumab monoterápiára váltottunk, amelyet követően a laborparaméterek normalizálódtak, ezután a nivolumab monoterápiának mellékhatása nem jelentkezett.

Féléves kontroll CT-n a máj- és a tüdőáttétek is regressziót mutattak, a vena cava inferiorban lévő tumorthrombus volumene csökkent, a vesében lévő primer tumor mérete és szerkezete nem változott. Érsebész bevonásával subcostalis metszésből transperitonealis jobb oldali nephrectomiát végeztünk. A vese felső harmadánál a tumor VCI falához való kitapadását csak élesen lehetett leválasztani. A VCI-ban szervült, tapadó tumorthrombust a vena renalis szintjében cavotomias metszésből távolítottuk el, a VCI falát tovaftató öltéssel zártuk (2. és 3. ábra). Szövettani vizsgálat során egészében elhalt daganatállomány igazolódott, sem a vesében, sem a thromboticus vénában nem volt látható tumorsejt (4. ábra). Két hónappal a műtét után a nivolumab monoterápia folytatását javasolta az onkoteam, amelynek hatására a távoli áttétek további regressziója ábrázolódott. Két évvel a diagnózis után CT-vizsgálaton metasztázis nem volt kimutatható (5. ábra).

Megbeszélés

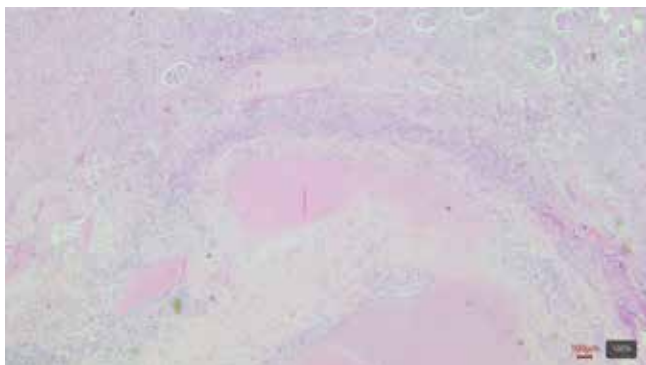
Jelenleg evidencia nem támasztja alá, hogy a vesedaganatok teljes, populációsintű szűrése hatékony és költséghatékony lenne. A magas kockázatú betegek általános szűrővizsgálat keretében végzett RCC szűrése javíthat a program hatékonyságán és költséghatékonyaságán (5).

Metasztatikus ccRCC esetén szisztémás kezelés szükséges, a cytoreduktív nephrectomia a palliatív kezelés részét képezheti. A

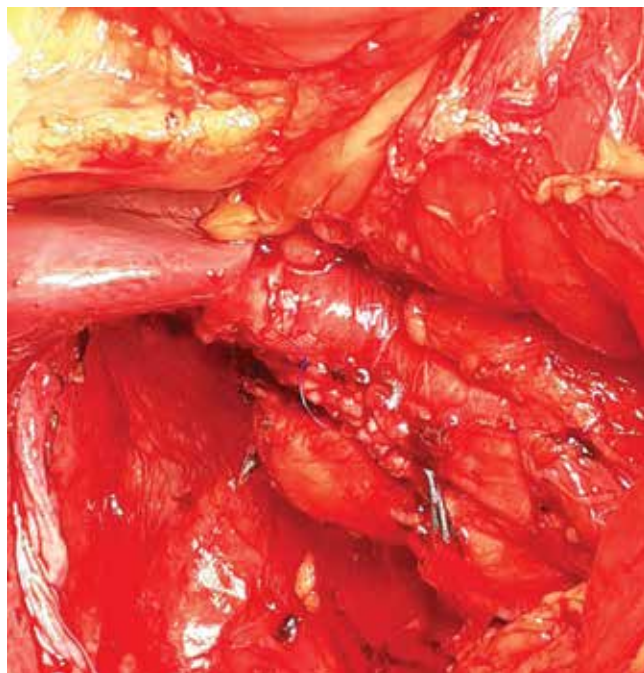


2. ÁBRA: AZ ELTÁVOLÍTOTT JOBB OLDALI VESE

szisztémás kezelés előtt biopsziával szükséges igazolni a daganat szövettani típusát (5). Metasztatikus ccRCC ICI kezelése után továbbra is kérdéses a halasztott nephrectomia optimális időpontja. A jelenlegi európai irányelvben erős ajánlással szerepel, hogy IMDC-pontszám alapján rossz prognózisú betegeknél ne végezzünk cytoreduktív nephrectomiát, azonban szisztémás kezelés után, kedvező klinikai válasz esetén a műtét megfontolandó az irányelv szerint (5). Több vizsgálat rámutat, hogy immunterápia után, ha regrediál a daganat, a vese eltávolítása javíthat az onkológiai eredményességen. A lehetséges műtéttechnikai nehézségek miatt javasolt a műtétet centrumban végezni (6, 7). A tumorthrombus vénába terjedésének szintje összefüggést mutat a perioperatív morbiditással és mortalitással. Esetleírások alapján ICI kombinációs kezelés hatására regrediálhat a tumor-



4. ÁBRA: NEPHRECTOMIÁS KÉSZÍTMÉNY SZÖVETTANI KÉPE, KÖTŐSZÖVETES ÁLLOMÁNY LÁTHATÓ, BEVÉRZÉSSEL, NECROSISAL, GYULLADÁSOS SEJTEKKEL. TUMOROS SEJT NEM LÁTHATÓ



3. ÁBRA: JOBB OLDALI NEPHRECTOMIA UTÁN KÉSZÜLT INT-RAOPERATÍV KÉP, A VENA CAVA INFERIOR TOVAFUTÓ ÖLTÉSEKKEL ZÁRVA

thrombus mérete, azonban klinikai vizsgálatok szükségesek ennek megerősítése céljából (8). További kutatások szükségesek az immunterápia optimális hosszának megállapítása, illetve az új típusú szisztémás kezelések mellett végzett cytoreduktív műtétek indikációjának, ideális időpontjának megválasztása céljából. Közleményünkkel arra szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy bizonyos esetekben a rendelkezésre álló szisztémás kezelési lehetőségek, különös tekintettel az immunkezelésre, meglepően hosszú túlélést biztosítanak betegeink számára. A társszakmakkal való szoros együttműködés és az onkoteam nem nélkülözhető a korszerű ellátás érdekében. A későbbiekben fontos lenne annak feltérképezése, hogy mely betegeknél várható ilyen hosszú túlélési előny, kinél érdemes vállalni az immunkezelés mellékhatásait és költségeit.



5. ÁBRA: KONTROLL CT-KÉP KÉT ÉVVEL A DIAGNOSZTIZÁLÁS UTÁN. JOBB OLDALI NEPHRECTOMIA UTÁNI STATUS, TÁVOLI ÁTTÉT NEM ÁBRÁZOLÓDIK

Irodalom

1. Tannir NM, Albiges L, McDermott DF, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol* 2024; 35(11): 1026–38.
2. Szűcs M. Vesedaganatok adjuváns kezelése- sikeresebb jövő? *Magyar Onkológia* 2023; 67(1): 84–9.
3. Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, Arrowsmith E, Harrison MR, Percent I, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer* 2022; 10(2).
4. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 293–300.
5. Guidelines E. Edn. presented at the EAU EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Congress: EAU Guidelines Office; 2025.
6. Isager L, Ahrenfeldt J, Donskov F, Ljungberg B, Bex A, Lund L, et al. Multicenter randomized trial of deferred cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving checkpoint inhibitors: the NORDIC-SUN-Trial. *BMC Cancer* 2024; 24(1): 260.
7. Pignot G, Thiery-Vuillemin A, Albiges L, Walz J, Lang H, Balssa L, et al. Oncological Outcomes of Delayed Nephrectomy After Optimal Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Oncol* 2022; 5(5): 577–84.
8. Otsuka H, Masui K, Hosomi T, Makino Y, Shibasaki N, Shichiri Y. Preoperative ipilimumab/nivolumab combination therapy reduced operation risk by downstaging the inferior vena cava tumor thrombus extending to the right atrium in a metastatic renal cell carcinoma: A case report. *Urol Case Rep* 2022; 40: 101912.



Tekintse meg
interjúkat a QR-kód
beolvasásával!

PARP-inhibitorokkal a prosztatatarák ellen

A metasztatikus és családi halmozódást mutató prosztatatarákok diagnosztikájának alapját a genetikai vizsgálatok képezik. A legmegfelelőbb személyre szabott terápia felállításához is az öröklött és szerzett mutációk feltérképezése szükséges, mindemellett genetikai vizsgálatokkal a tumorkezelés sikerességét is nyomon lehet követni. Videónkban *dr. Alexander Wyatt*, a British Columbia Egyetem docense ismertetőt nyújt át az előrehaladott prosztatatarák során végzendő vizsgálatokról.