

Pokročilý karcinom ledviny – současné trendy terapie (2. část)

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU¹, MUDr. Jiří Poněšický¹, MUDr. Martina Poršová², MUDr. Richard Pabišta², MUDr. Jaroslav Porš³, MUDr. Radko Kříž⁴, MUDr. Michal Toběrný¹, MUDr. Stanislav Černohorský¹, MUDr. Pavel Beňo¹, MUDr. Josef Kašík¹, MUDr. Slavomír Blažej¹, MUDr. Jan Tobiáš¹, MUDr. Leoš Gronka³, MUDr. Milan Bartůněk¹

¹Centrum robotické chirurgie a urologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Urologické oddělení, Nemocnice Mladá Boleslav

³Urologická poradna, Městská nemocnice Turnov

⁴Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Karcinom ledviny (RCC) je nej malignějším urologickým nádorem a Česká republika patří mezi země s jeho nejčastějším výskytem na světě. Významná část nemocných je stále ještě primárně diagnostikována až ve stádiu pokročilého onemocnění nebo k progresi dochází v průběhu dalšího sledování. Druhá část článku se věnuje významu a integraci chirurgické léčby, případně dalších alternativních miniinvasivních technik, léčbě lokálně pokročilého či metastazujícího karcinomu ledviny (mRCC) při v současnosti používaných režimech cílené biologické léčby. Pozornost je věnována prognostickým kritériím a výběru nemocných k jednotlivým způsobům cílené biologické léčby. Základem je komplexní léčba, integrující především chirurgické či nové miniinvasivní ablační techniky s léčbou systémovou. Mezi největší pokroky patří v posledním období biologická léčba generalizovaného onemocnění s použitím preparátů sunitinib (Sutent®) a sorafenib (Nexavar®), která statisticky významně prodlužuje přežívání nemocných (ty jsou považovány za léky první volby v I. a II. linii léčby generalizovaného RCC). Kromě tradičních preparátů pro systémovou imunoterapii, kterými jsou interferon- α (INF- α) a interleukin-2 (IL-2) se stále více uplatňují také další, například bevacizumab (Avastin®), temsirolimus či everolimus. V prevenci a léčbě skeletálních komplikací (SREs) se používá zoledronát (Zometa®), způsobující signifikantní snížení rizika jejich výskytu. Přehledný článek upozorňuje na současné trendy terapie a péče o nemocné s pokročilým a generalizovaným karcinomem ledviny.

Klíčová slova: karcinom ledviny, biologická léčba, sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), bevacizumab (Avastin®), temsirolimus (Torisel®), everolimus, imunoterapie, interferon, interleukin, zoledronát (Zometa®), nefrektomie, metastazektomie, radiofrekvenční ablace.

Advanced kidney cancer – current trends in treatment (part 2)

Renal cell carcinoma (RCC) is the most malignant urological tumour and the incidence of RCC in the Czech Republic is currently highest in the world. The overview has 2 parts. In part 1. the authors present some current facts about epidemiology, molecular pathophysiology of RCC, general mechanism of new molecularly targeted biological therapies with antiangiogenic drugs, importance of cytoreductive nephrectomy in cytokines era and about of current regimes of systemic antiangiogenic therapies. In part 2. the surgical therapy or new alternative methods of minimally invasive procedures incorporated in current complex treatment strategies of advanced or metastatic RCC together with biological systemic therapy are discussed. The authors focus attention also on prognostic factors and individual profiles of patients (histological subtypes of RCC, performance status etc.) which can be used to predict outcomes in complex algorithm to facilitate treatment decision-making in everyday clinical practice with new targeted treatment regimes. Basic treatment modality for localized disease is surgical therapy. But significant number of patients are still primarily diagnosed in advanced or metastatic stage of disease. Complex care and interdisciplinary approach with integration of surgery and systemic medication with best supportive care on individual basis is optimal method of treatment for a patients with advanced or metastatic RCC. In recent years also minimally invasive methods for treatment of metastases has become an established and important equivalent to conventional surgical procedures in some cases. Especially for high-risk and polymorbid patients we used for example radiofrequency ablation. Systemic therapy for metastatic RCC with new two antiangiogenics drugs: an oral oxindol tyrosine kinase inhibitor – sunitinib (Sutent®) and with an oral multikinase inhibitor – sorafenib (Nexavar®) is more effective than previous immunotherapy with cytokines (interleukin-2 and interferon-alpha). Another medicaments such as bevacizumab (Avastin®), temsirolimus (Torisel®), everolimus are currently also successfully used for a treatment of metastatic disease. Bone metastases of RCC can lead to debilitating skeletal complications. Zoledronic acid (Zometa®) significantly delays the onset and reduces the incidence of skeletal-related events and demonstrated trends for longer overall survival in these patient populations. This review article summarize new knowledge and current trends for a treatment of advanced or metastatic RCC.

Keywords: kidney cancer, targeted therapy, biological treatment, antiangiogenics drugs, tyrosine kinase inhibitor, sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), bevacizumab (Avastin®), temsirolimus (Torisel®), everolimus, immunotherapy, cytokines, interleukin-2, interferon-alpha, zoledronic acid (Zometa®), nephrectomy, metastasectomy, radiofrequency ablation.

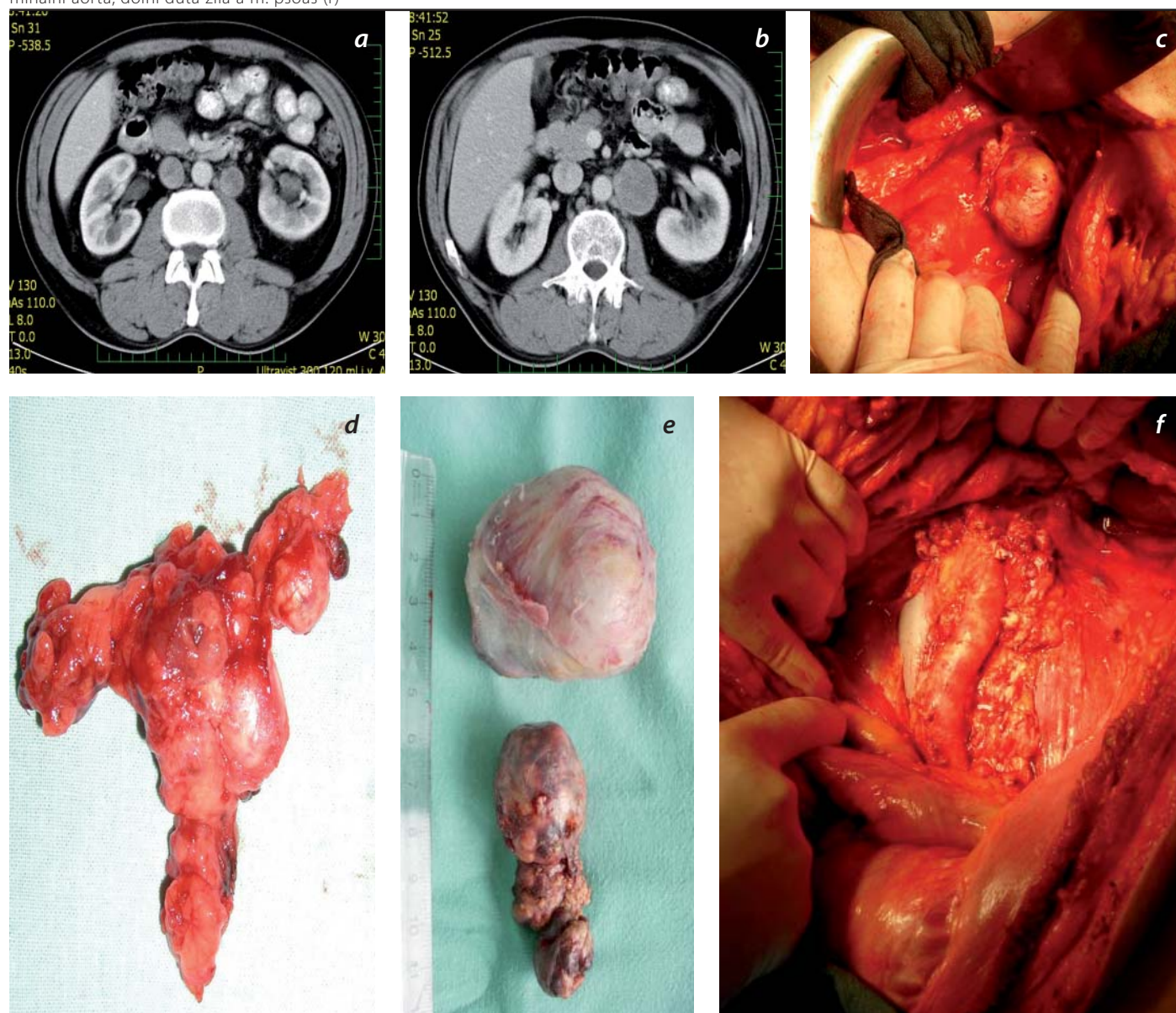
Role cytoredukční nefrektomie (CNE) v době cílené a biologické léčby

Vzhledem k relativně krátkému používání cílené a biologické léčby máme k dispozici limitovaná data týkající se této problematiky. Velmi cenné informace v tomto ohledu poskytuje již zmíněná studie III. fáze srovnávací sunitinib verus IFN- α podávaných v 1. linii léčby u mRCC z r. 2007 (83). Do studie bylo zařazeno celkem 750 nemocných s mRCC a ve větvi se sunitinibem se jednalo o 375 pacientů. CNE byla provedena u 339 (90 %) nemocných, zatímco 36 (10 %) pacientů bylo léčeno sunitinibem bez předchozího provedení CNE. Při porovnání PFS u těchto dvou podskupin nemocných léčených

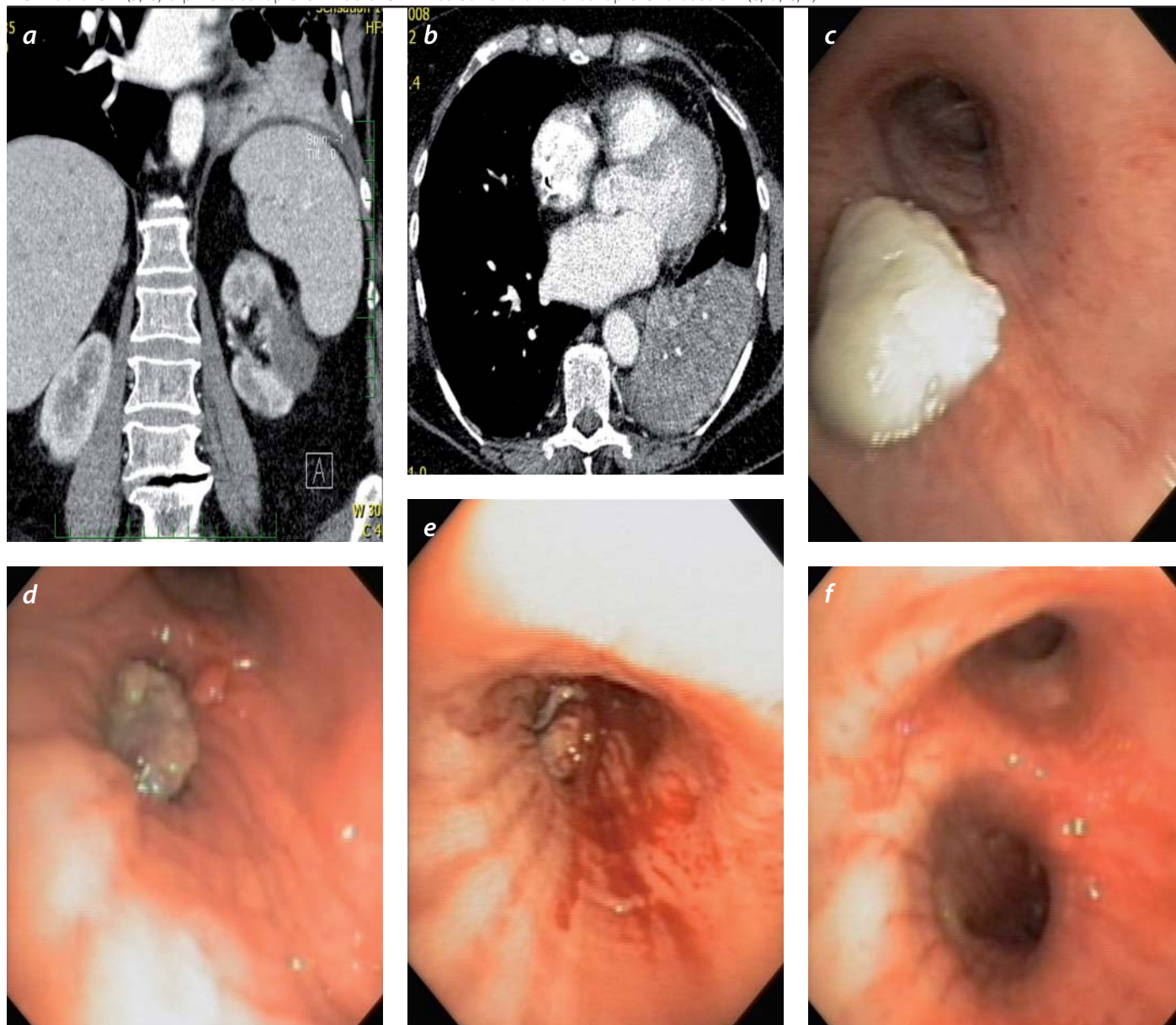
biologickou léčbou bylo zjištěno, že PFS byl delší u nemocných po CNE – 11 měsíců (rozmezí 11–13 měsíců) verus 6 měsíců (rozmezí 4–11 měsíců) u nemocných léčených pouze sunitinibem ($p = 0,0889$) (82). Obdobně při kombinované analýze dvou studií II. fáze hodnotící OS u 163 (97 %) nemocných léčených sunitinibem po CNE byl OS 20 měsíců (rozmezí 14–30 měsíců) verus 10 měsíců (rozmezí 5–36 měsíců) u celkem 5 (3 %) nemocných léčených pouze sunitinibem ($p = 0,3638$) (96). Jedná se o předběžné údaje, podporující provedení CNE před zahájením cílené biologické léčby jako 1. linie pro mRCC. Druhou logickou alternativou, která se nabízí, pokud je biologická terapie standardně používána jako 1. linie léčby, je

provést nefrektomii odloženě až po systémové biologické léčbě. Jedná se především o stavy, kdy je sporná resektabilita primárního tumoru a kdyby tedy po úvodní biologické léčbě mohlo dojít k down-stagingu primárního tumoru a tedy k potenciálnímu zlepšení jeho resektability (7). Tímto obráceným postupem by v případě, že by onemocnění nereagovalo na léčbu a rychle progredovaly metastázy, mohli být tito nemocní ušetřeni operace a pobytu v nemocnici. V našich podmínkách, kdy je stále v 1. linii léčby mRCC upřednostňována pouze imunoterapie a to i přesto, že pravděpodobnost přínosu je mizivá (například při výskytu extrapulmonálních metastáz) zůstává provedení CNE standardním postupem prodlužujícím

Obrázek 4. Centrálně rostoucí symptomatický RCC levé ledviny s atakami makroskopické hematurie v CT zobrazení (a, b), kde je patrné v retroperitoneu několik zvětšených uzlin až kolem 5–6 cm v průměru. Nález řešen u mladého nemocného bez zjevné další generalizace levostrannou nefrektomií a retroperitoneální lymfadenektomií – viz peroperační foto (c). En bloc při retroperitoneální lymfadenektomii odstraněná tukově-lymfatická tkáň (d) a jednotlivé postižené uzliny na následujícím (e). Na spodině operačního pole po nefrektomii a retroperitoneální lymfadenektomii dobře patrná abdo-



Obrázek 5. Atektáza v oblasti levého dolního plicního laloku způsobená metastázou mRCC, která prakticky obturuje odstup levého dolního bronchu v CT zobrazení (a, b) a při endoskopickém zobrazení z následného bronchoskopického ošetření (c, d, e, f)



přežití nemocných, ve srovnání s předchozí érou léčby cytokiny (25).

Exstirpace metastáz

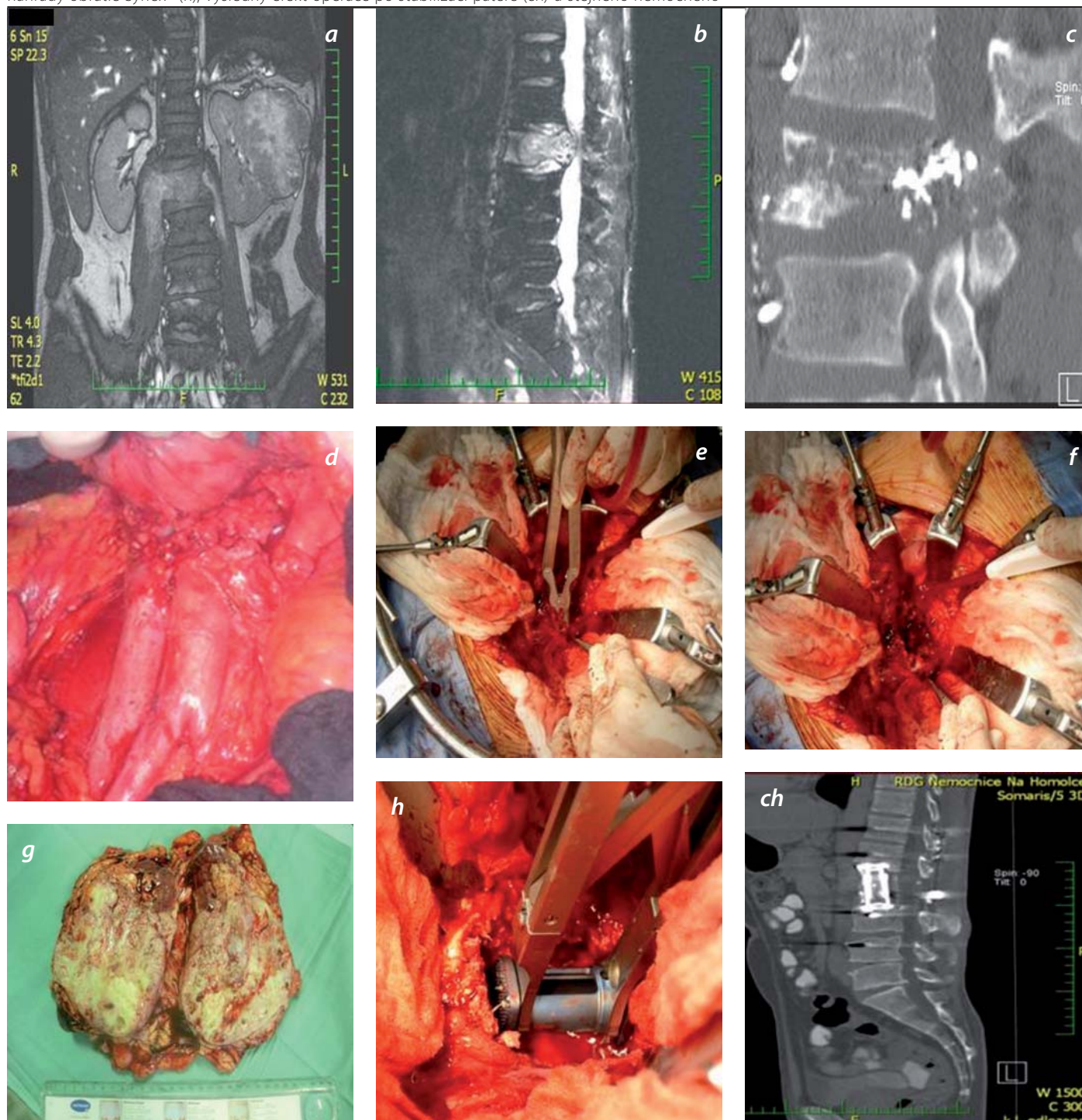
RCC může metastazovat do mízních uzlin a prakticky do jakéhokoliv orgánu. Nejčastějším místem metastatického postižení jsou plicе, mezi další patří skelet, mozek, nadledviny a játra. Literatura uvádí i další méně obvyklé lokalizace metastáz, jako je pankreas, štítná žláza, vedlejší dutiny nosní, močový měchýř atd. Odstraňování vzdálených solitárních metastáz je dlouhodobě považováno za optimální postup, pokud je výkon technicky možný. V řadě studií je v tomto případě dosahováno 5letého přežití kolem 35 %. Ještě lepších výsledků je dosahováno, pokud se jednalo o resekci solitární plicní metastázy a 5leté přežití je uváděno v 54 % (47). Příznivých

výsledků je možné dosáhnout i při dalších resekcích při druhé či třetí recidivě metastáz. Výsledky již nejsou tak dobré jako po primární metastazektomii, ale i tak je možné dosáhnout 5letého přežití 29 %, jak vyplývá ze stejné studie. Dle jiné studie nebyly zjištěny horší výsledky při porovnání resekce solitární metastázy v porovnání s odstraněním resekabilních mnohočetných metastáz (121).

Postižení lymfatických uzlin je spojeno s vysokým rizikem progresu onemocnění a často bývá diagnostikováno také spolu s nálezem vzdálených metastáz. Nicméně chirurgická léčba (obrázek 4) s odstraněním postižených uzlin může být přínosná pro nemocné bez vzdálené generalizace a zajistit tak signifikantně delší přežívání ve srovnání se skupinou, u níž lymfadenektomie nebyla provedena. Z výsledků

M. D. Anderson Cancer Center (Houston, TX USA), při zhodnocení skupiny 40 nemocných s RCC, kteří byli primárně hodnoceni jako N + M₀, vyplývá přínos této léčby. Podle výsledků histologie po provedené retroperitoneální lymfadenektomii se ve 30 % jednalo o nález pN₁ a v 70 % o pN₂. Střední doba přežití byla u první skupiny 35,7 měsíce a tedy signifikantně lepší (p < 0,029) než u druhé skupiny s průměrnou dobou přežití 14,5 měsíce (11). Paušální preventivní provádění retroperitoneální lymfadenektomie u nemocných s lokalizovaným RCC, kdy není suspekce na postižení uzlin, však odhaluje pozitivní postižení uzlin při histologickém hodnocení pouze ve 3,3 % a nepřináší tedy benefit ve zlepšeném přežívání (10). Agresivní lymfadenektomie může zajistit dlouhodobé přežívání u části nemocných s pozitivními uzlinami, ale obvykle je tento

Obrázek 6. Obraz objemného karcinomu levé ledviny u 49letého nemocného se solitární metastázou obratlového těla L2 a progredující neurologickou symptomatologií (a), detail metastázy páteře před selektivní embolizací (b) a po embolizaci s dobře patrnými rtg kontrastními embolosférami (c) u stejného nemocného. Stejný nemocný – peroperační nález, kdy následující den po embolizaci metastázy páteře provedena operační revize (levostranná radikální nefrektomie, uvolnění aorty a dolní duté žíly od páteře) (d), odstranění embolizovaného obratle L2, postiženého metastázou karcinomu ledviny (e), uvolnění komprese durálního vaku a nervových struktur a příprava prostoru pro spondylochirurgickou stabilizaci páteře z předního přístupu (f) u stejného nemocného. Odstraněná levá ledvina postižená karcinomem (g), po somatektomii obratlového těla L2 vložení osteosyntetické náhrady obratle Synex® (h), výsledný efekt operace po stabilizaci páteře (ch) u stejného nemocného



nález spojen s agresivním fenotypem RCC a titu nemocní, podobně jako další vysoce rizikovní pacienti (8), naléhavě vyžadují zajištění další efektivní systémovou adjuvantní léčbou (99).

Resekce plicních metastáz u mRCC má dlouhou tradici a byla poprvé provedena již před více než 70 lety. S ohledem na další možnou lokalizaci metastatického postižení u mRCC

má právě chirurgická léčba plicních metastáz nejlepší výsledky. Po primárním, případně i po dalších opakovaných cyklech kompletních resekcí plicních metastáz je pozorováno 5leté přežití u více než 40% nemocných (27). Podle řady studií je zjevné, že není zdaleka tak rozhodující, zda se jedná o solitární či mnohočetné plicní metastázy, ale z hlediska dlouhodobého

přežívání u těchto nemocných je podstatné zda byly odstraněny kompletně či nikoliv. Při porovnání 5letého přežívání po kompletní exstirpaci se jedná o 42% a při inkompletní exstirpaci o 8% takto léčených nemocných v hodnoceném souboru 92 nemocných (110). Obdobně v další studii 41,5% versus 22,1% ve skupině 191 pacientů (91) či 40% versus 0% ve studii hodnotící

105 operovaných pacientů (92). Adjuvantní léčba dříve používanou imunoterapií s užitím INF může po provedené plicní metastazektomii zvýšit

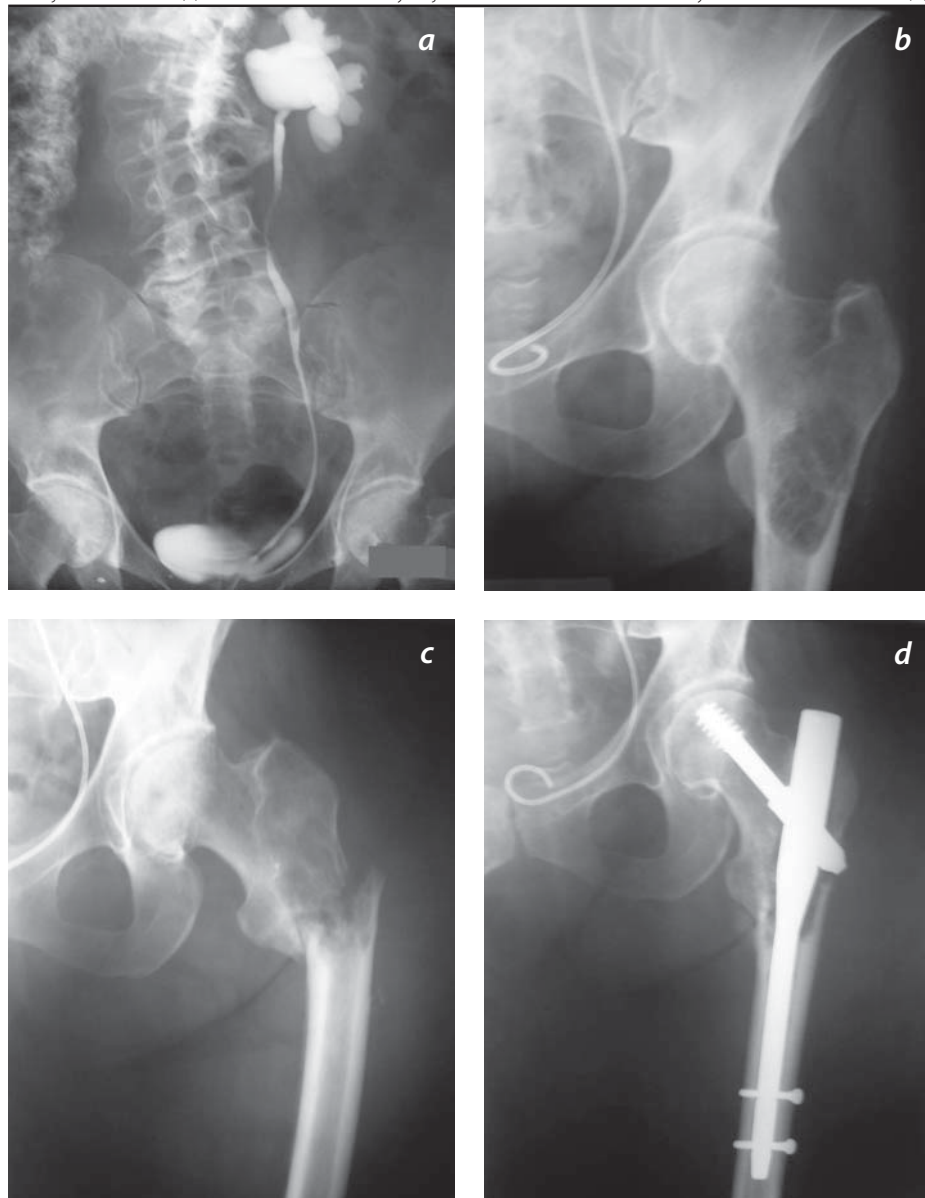
morbidity (43) bez signifikantního benefitu a proto je vhodné tyto nemocné povzbuzovat do účasti do klinických studií zkoumajících

potenciál nových preparátů cílené biologické léčby (99). V individuálních případech mohou najít své uplatnění také další postupy (obrázek 5), jako je například bronchoskopická desobstrukce hromadícího se hlenu za metastázou uzavírající větší bronchiální kmen atd.

Dalším relativně častým místem metastáz RCC je skelet. **Kostní metastázy** RCC se obvykle chovají značně destruktivně a jsou vysoce vaskularizované, takže jejich léčba je obtížná a například před provedením somatektomie metastaticky postižených obratlů je vhodné před výkonem provést selektivní embolizaci v místě postižení (obrázek 6).

Ilustrativně situaci vystihuje hodnocení velké sestavy M. D. Anderson Cancer Center Texas (114), kde bylo v letech 1984–1997 léčeno 2 100 nemocných s mRCC, z nichž 179 (8,5%) bylo operováno pro solitární metastázu. Metastázy lokalizované v plicích byly odstraněny v 50, v axiálním skeletu ve 29, v dlouhých kostech ve 27, v břišních orgánech ve 23, v mozku ve 23, v kůži v 10 případech a sedmáctkrát extirpovány místní nebo regionální recidivy nádoru (ve fossa renalis a v lymfatických uzlinách). Celková pětiletá četnost přežití činila 29%, se značně rozdílnými hodnotami v závislosti na lokalizaci metastáz (plíce 56%, místní nebo regionální recidiva 49%, kůže 28%, břišní orgány 20%, ploché kosti 18%, mozek 13% a axiální skelet 9%). Nově byla publikovaná práce ze stejného pracoviště, kde byly hodnoceny výsledky celkem 368 kostních metastáz, léčených celou škálou chirurgicko-ortopedických výkonů (66). Výsledné přežívání v celém souboru, kde byli léčeni nemocní se solitárními a vícečetnými skeletálními metastázami, bylo – OS po 1, 2 a 5 letech 47%, 30% a 11%. Při hodnocení výsledků léčby pouze solitárních kostních metastáz bylo OS po 1 a 5 letech 78% a 35%. Obdobné povzbudivé výsledky byly hlášeny ze studie hodnotící skupinu 60 takto léčených nemocných se solitárním ložiskem – OS po 1, 3 a 5 le-

Obrázek 7. Hydronefrotické poškození solitární levé ledviny se zhoršujícími se renálními funkcemi u nemocné s pokročilým karcinomem ledviny, kdy primární nádor byl v minulosti řešen pravostrannou radikální nefrektomií (a). Oligosymptomatické metastázy postihují levou stehenní kost u stejné nemocné. Navrženou preventivní osteosyntézu nemocná odmítla a doporučené odlehčování levé dolní končetiny chůzí o berlích nemocná dodržovala pouze občasné (b). Patologická zlomenina u stejné nemocné (c). Stabilizace zlomeniny zajištěna intramedulární osteosyntézou IMHS hřebem (d)



Obrázek 8. Symptomatická metastáza RCC stydkých kostí vlevo (a) u 40leté nemocné s vícečetným metastatickým postižením, ošetřená miniinvasivně pomocí CT-navigované perkutánní radiofrekvenční ablace (RFA) (b). Defekt skeletu pánve následně vyplněn cementoplastikou (c)



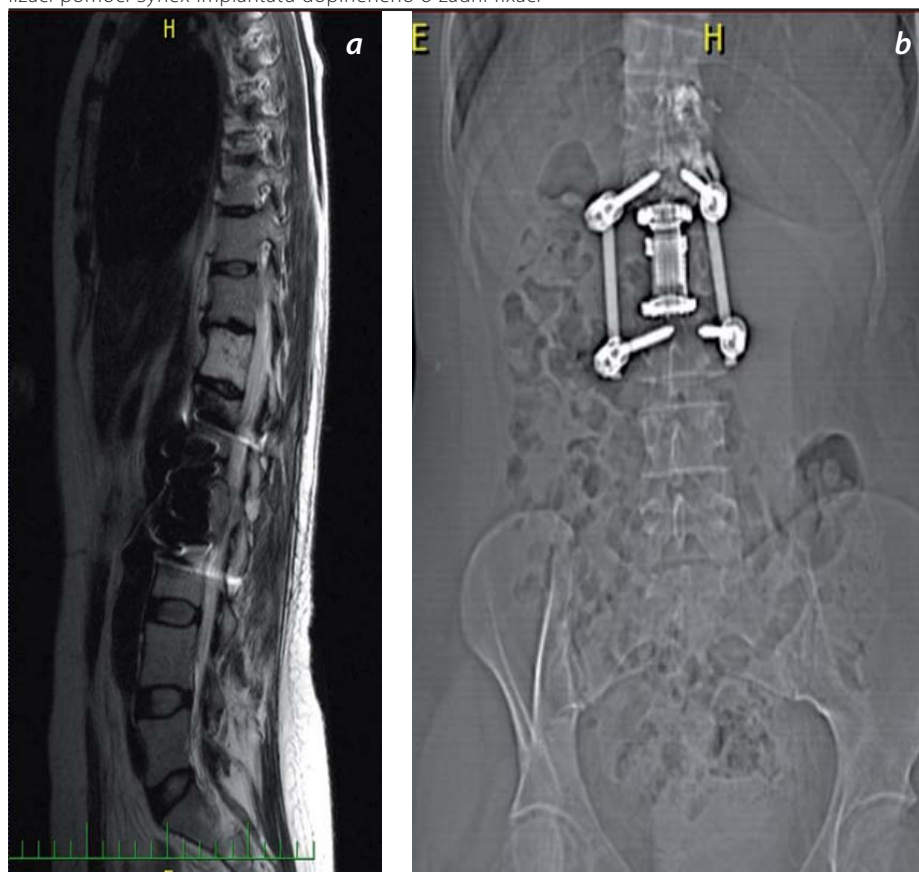
tech bylo 83 %, 45 % a 23 % (28). Při porovnání nemocných s mRCC předoperačně v horším celkovém stavu PS 2–3 (performance status), kteří odstoupili CNE, bylo zjištěno, že z této léčby více profitovali nemocní se symptomatickými skeletálními metastázami ve srovnání s případy symptomatických viscerálních metastáz. Střední doba přežití ve vztahu k základnímu onemocnění – DSS (disease-specific survival) byla 17,7 měsíců verus 2,1 měsíce, ($P = 0,006$) (105). Při hrozících či vzniklých kostních komplikacích, jako jsou patologické zlomeniny (obrázek 7) či progredující kompresivní neuropatie či myelopatie, je úloha chirurgické léčby skeletálních metastáz zřejmá.

Solitární metastázy by měly být aktivně léčeny chirurgicky, kdykoliv je to technicky možné (99). Vzhledem k tomu, že konvenční otevřené ortopedické výkony představují pro nemocné s metastatickým postižením skeletu mnohdy značnou chirurgickou zátěž, hledá se pro vhodné případy méně invazivní alternativní postup. Jednou z takových možností je například ošetření skeletální metastázy metodou radiofrekvenční ablace s následným vyplněním vzniklé kavity cementoplastikou (obrázek 8), případně vertebroplastikou (obrázek 9) při výkonu na páteři (108).

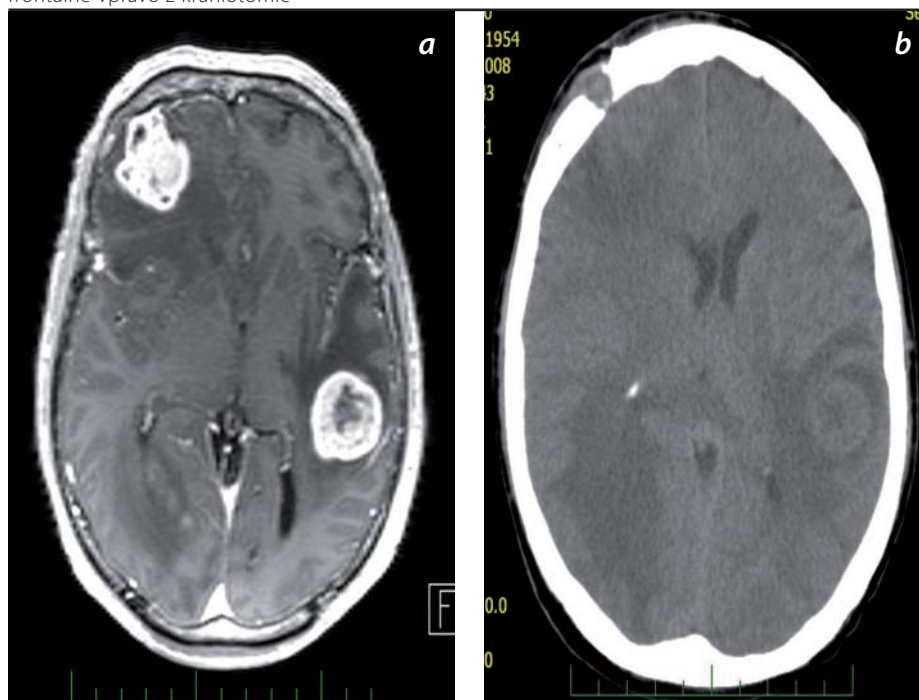
Kromě obvykle používaného perkutánního přístupu při těchto typech výkonů (34) byly již publikovány také další alternativní přístupy transorální cestou pro oblast krční páteře (100). U nemocných s mRCC ohrožených skeletálními komplikacemi (SREs) při metastatickém postižení skeletu je v rámci komplexní léčby podobně jako u řady dalších solidních tumorů indikována léčba zoledronátem (**Zometa®**). Při jeho podání u nemocných ohrožených SREs při mRCC dochází k statisticky významnému prodloužení doby do progresu onemocnění a oproti placebu dochází k signifikantnímu oddálení vzniku kostních komplikací o téměř jeden rok (352 dnů resp.) (67). Tento velmi příznivý efekt byl prokázán u řady dalších solidních tumorů (55, 56), u karcinomu ledviny se snižuje riziko rozvoje kostních komplikací dokonce o 58 %.

Mozkové metastázy se u mRCC vyskytují asi v 4–10 % a obvykle se vyskytují spolu s dalším vzdáleným postižením. Pacienti s neléčenými metastázami mozku zřídka přežívají déle než několik málo měsíců. Pro svojí hypervaskularitu mají tyto metastázy sklon ke krvácení a proto je přínosné je diagnostikovat již v době, kdy jsou ještě drobné a asymptomatické vhodné k fokální léčbě (104). Ozáření celého mozku se nejvíce

Obrázek 9. Kombinované ošetření metastatického postižení obratlů u mRCC v oblasti Th12–L2 páteře pomocí vertebroplastiky a po provedené somatektomii obratlového těla L2 a následné stabilizaci pomocí Synex implantátu doplněného o zadní fixaci



Obrázek 10. Mozkové metastázy mRCC frontálně vpravo a temporodorsálně vlevo ošetřeny postupně kombinovanou technikou. Nejprve gama nožem ošetřena metastáza temporodorsálně vlevo o velikosti 27 × 24 × 25 mm s aplikací dávky 34 Gy do centra a 17 Gy na periferii při 50% isodóze a následně s odstupem 10 dnů provedena konvenční radikální extirpace větší mozkové metastázy frontálně vpravo z kraniotomie



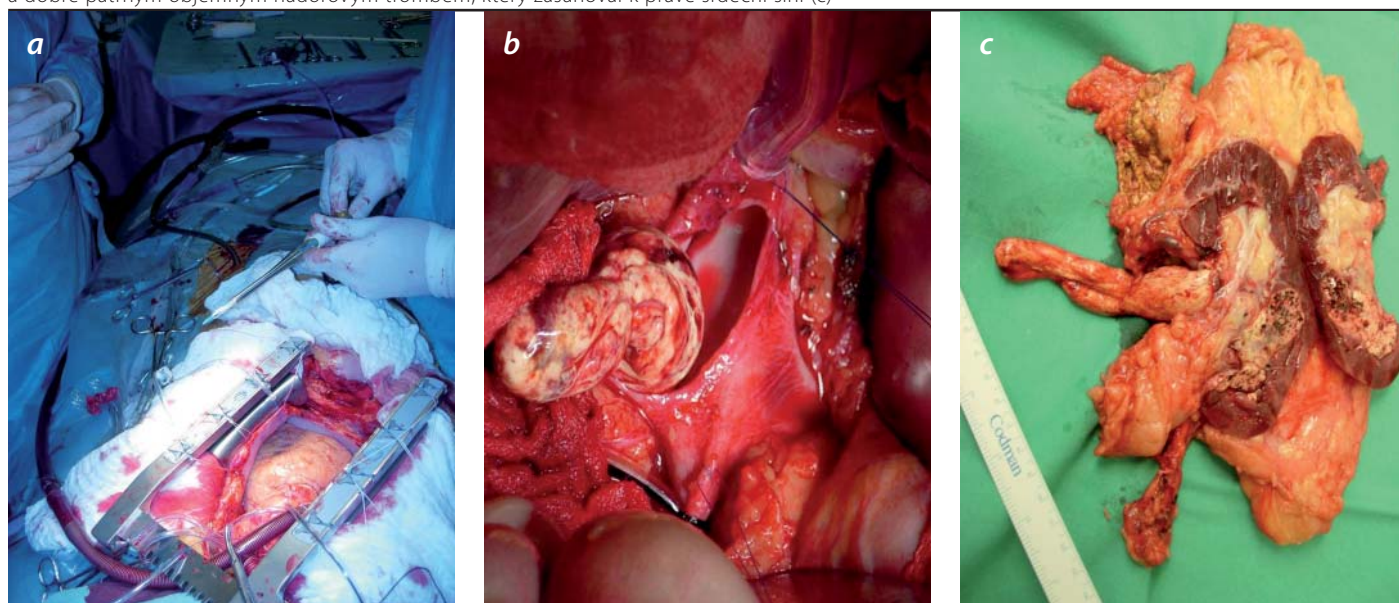
jako přínosné, lepší alternativou je lokální chirurgická léčba či použití Lexelova gamanože (obrázek 10).

Příkladem mohou být výsledky publikovaného souboru 50 nemocných (123), kdy 40 z nich mělo metachronní a 10 synchronní

Obrázek 11. Průběh jaterní resekce solitární metastázy v pravém jaterním laloku o velikosti 5 cm u nemocné za 14 měsíců po provedené pravostranné radikální nefrektomie s extrakcí nádorového trombu z dolní duté žíly (a). Detail na přístup pravostrannou subkostální incízi s použitím Habibova radiofrekvenčního resekčního nože, zajišťujícího dokonalou hemostázu v resekční linii jater (b). Habibův radiofrekvenční resekční nůž v detailu (c)



Obrázek 12. Operační léčba nemocného s RCC, kdy nádorový trombus zasahuje z pravé ledviny až do oblasti k pravé srdeční síni. Ve spolupráci s kardiochirurgickým týmem je z dvoudutinového přístupu – sternotomie (a) a subkostální pravostranná laparotomie možné bezpečné provedení en bloc pravostranné radikální nefrektomie se současným odstraněním nádorového trombu z dolní duté žíly, kdy při použití mimotělního oběhu je operační pole dobře přehledné a peroperační krevní ztráty při kavotomii jsou minimální (b). En bloc preparát pravé ledviny s centrálně rostoucím tumorem a dobře patrným objemným nádorovým trombem, který zasahoval k pravé srdeční síni (c)



mozkové metastázy RCC. Střední délka přežití od stanovení diagnózy mozkových metastáz, kdy OS byla 12,1 měsíce. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl stran OS mezi nálezem solitárního a mnohočetného postižení. V podrobnější analýze byl jako vysoce příznivý prognostický faktor zjištěno chirurgické odstranění plicních metastáz oproti jejich ponechání a lokalizace metastáz supratentoriálně verus infratentoriálně. Pooperační radiace neměla vliv na výsledek léčby (123). Z moderních postupů byl potvrzen dobrý efekt stran lokální likvidace tumoru při použití gamanůže s příznivým vlivem na přežití nemocných a to i přesto, že kompletní vymizení metastáz při použití této metody je relativně vzácné (103, 125). V systémové léčbě se považuje za kontraindikované aplikovat bevacizumab pro zvýšené riziko krvácení u nemocných s kolorektálním a nemalobuněčným plicním karcinomem a mozkovými metastázami. Malé

molekuly TKI – sunitinib a sorafenib jsou velmi pravděpodobně schopné proniknout přes hematoencefalickou bariéru a na základě dosavadních dobrých zkušeností s těmito preparáty se jeví jako racionální je nabídnout v těchto případech pro adjuvantní léčbu (120). **Jaterní metastázy** u mRCC jsou velmi často mnohočetné a velmi často se vyskytují spolu s další vzdálenou generalizací a jsou obvykle spojeny se špatnou prognózou. Chirurgická léčba jaterních (obrázek 11) metastáz RCC (zvláště pokud bylo dosaženo radikálního odstranění s negativními resekčními okraji) může přispět u takto úspěšně léčených nemocných k zajímavým výsledkům stran OS po 1, 3 a 5 letech bylo 82,2 %, 54,3 % a 38,9 %, jak bylo zjištěno v souboru 31 takto léčených nemocných (119). Podobně jako při ošetřování skeletu se v budoucnu mohly také při ošetření jaterních ložisek ve vybraných případech zvažovat a uplatňovat

miniinvasivní postupy (101), mezi které podobně jako u primárního tumoru opět patří možnost selektivní embolizace v kombinaci s radiofrekvenční termoablací (86).

Lokální recidiva RCC v oblasti lůžka po radikální nefrektomii bývá klinicky zjišťována asi u 2 % operovaných pacientů (99). Vyšší výskyt lokálních recidiv je hlášen při autopsiích pacientů, kteří zemřeli na mRCC. Nicméně pokud se vyskytne pouze lokální recidiva, bez známek vzdálené generalizace pak může lokální agresivní chirurgická léčba a odstranění takového lokálního recidiva zajistit dlouhodobé navození remise s 5letým OS pohybujícím se okolo 50 % (99). Pro rozsáhlé lokální recidivy, které by nemusely být primárně resekabilní opět poskytuje slibné možnosti cílená biologická léčba, kdy je vlastní odstranění provedeno až po této neoadjuvantně podané terapii (106). Chirurgické odstranění metastáz u mRCC bylo

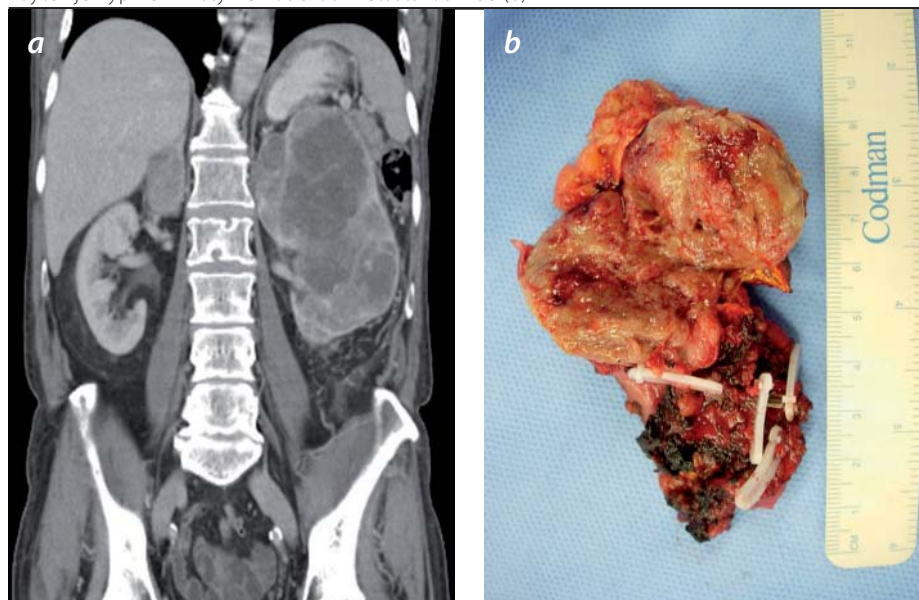
hlášeno z celé řady méně obvyklých míst jako je pankreas, štítná žláza, paranazální dutiny, pochva, močový měchýř atd. a platí zde stejné pravidlo, tzn. provést odstranění takového ložiska, zvláště pokud se jedná o solitární nález, kdykoliv je to technicky proveditelné. Jednou z eventualit lokálně pokročilého onemocnění u RCC je **invaze nádorových mas ve formě žilního nádorového trombu** (obrázek 12). Ve studii hodnotící soubor 321 nemocných, kteří byly operováni pro nález RCC s nádorovým trombem bylo potvrzeno, že vlastní úroveň, kam nádorový trombus dosahuje, není rozhodující pro klinicko-patologický rozsah onemocnění ani pro celkové přežití, ale vyšší rozsah kraniálního šíření nádorového trombu je spojeno s vyšší pooperační morbiditou a mortalitou a spolupráce s cévními chirurgy či kardiouchirurgy je velmi výhodná (30, 54). V uvedeném souboru se jednalo o 166 pacientů, kde se nádorový trombus nacházel v renální žíle, ve 137 případech zasahovat do vena cava inferior a u 18 nemocných zasahoval do oblasti pravé síně. 5 a 10letý DSS (disease specific survival rate) byl 36 % a 24 %. V průběhu sledování se vzdálené metastázy objevily u 198 (62 %) pacientů (50). Také tito nemocní budou tedy vzhledem k vysokému riziku vzdálené generalizace zřejmě vhodnými kandidáty k adjuvantní biologické léčbě.

V současnosti je rovněž vcelku jasně vyřešena otázka stran provedení ypsilaterální adrenalectomie v době provádění nefrektomie pro primární tumor. Rozhodující stran postižení nadledvin jsou dnes nálezy moderních zobrazovacích metod jako je např. CT vyšetření (12). K **adrenalectomii** (obrázek 13) přistupujeme při postižení nadledviny a u rozsáhlých výše uložených tumorů, kde je riziko přímé invaze do nadledviny, nebo je-li nádor větší než 7 cm v průměru a je spojen s vyšším rizikem šíření do nadledviny. Rutinně prováděná adrenalectomie je během chirurgického výkonu zbytečná. Potvrzují to předoperačně prováděná zobrazovací vyšetření jako CT v rámci stagingu. V současnosti se jeví pro nemocné s pokročilým RCC jako optimální postup integrace chirurgické a cílené biologické léčby (93).

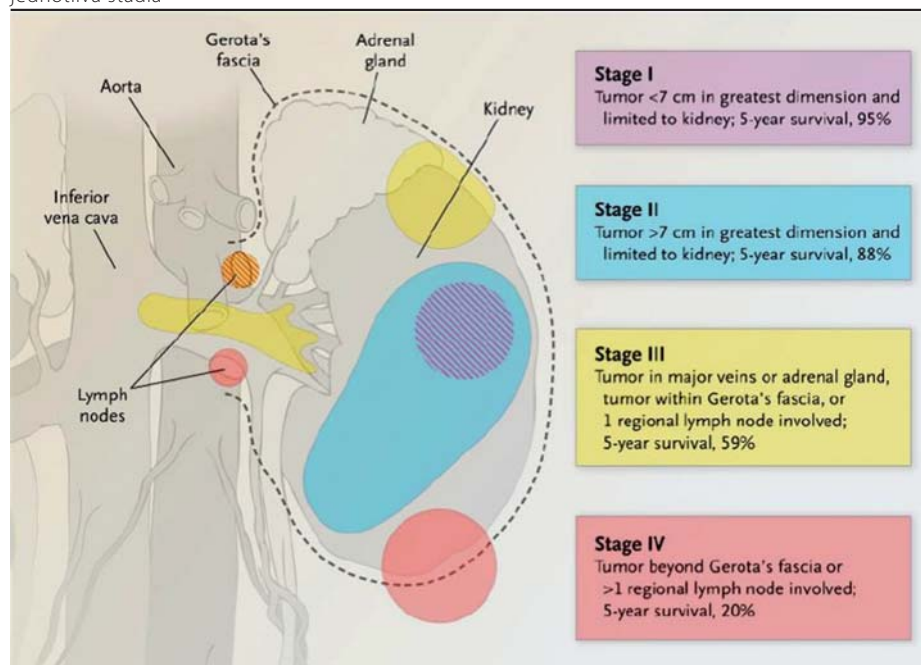
Timing chirurgické intervence při cílené biologické léčbě

Vzhledem k mechanismu účinku biologické léčby lze teoreticky předpokládat zpomalení angiogeneze a tím sklon ke zpomalení hojení ran. Dle studií na zvířatech se předpokládá v tomto ohledu největší riziko u pacientů léčených be-

Obrázek 13. Objemný karcinom levé ledviny s metastázou v kontralaterální pravé nadledvině v CT zobrazení (a). En bloc radikálně odstraněná nadledvina s okolní tukovělymfatickou tkání a patrnými Hemlock klipy, kde pouze okrajově patrné zbytky normální okrově zbarvené tkáně nadledviny, zbytek je vyplněn místy nekrotickou metastázou RCC (b)



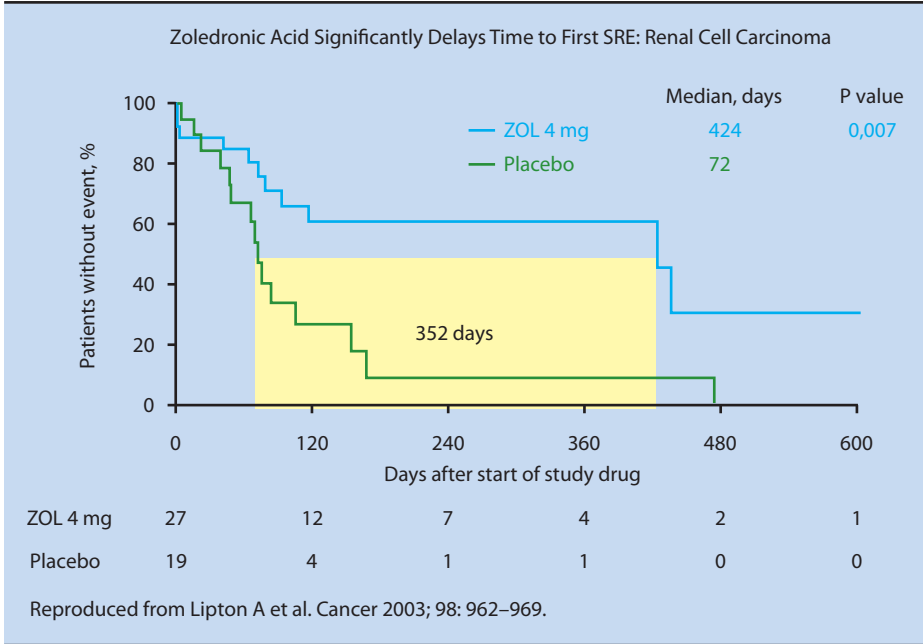
Obrázek 14. Schématické znázornění stanovení klinického stadia (TNM) u RCC a odhad přežití pro jednotlivá stadia



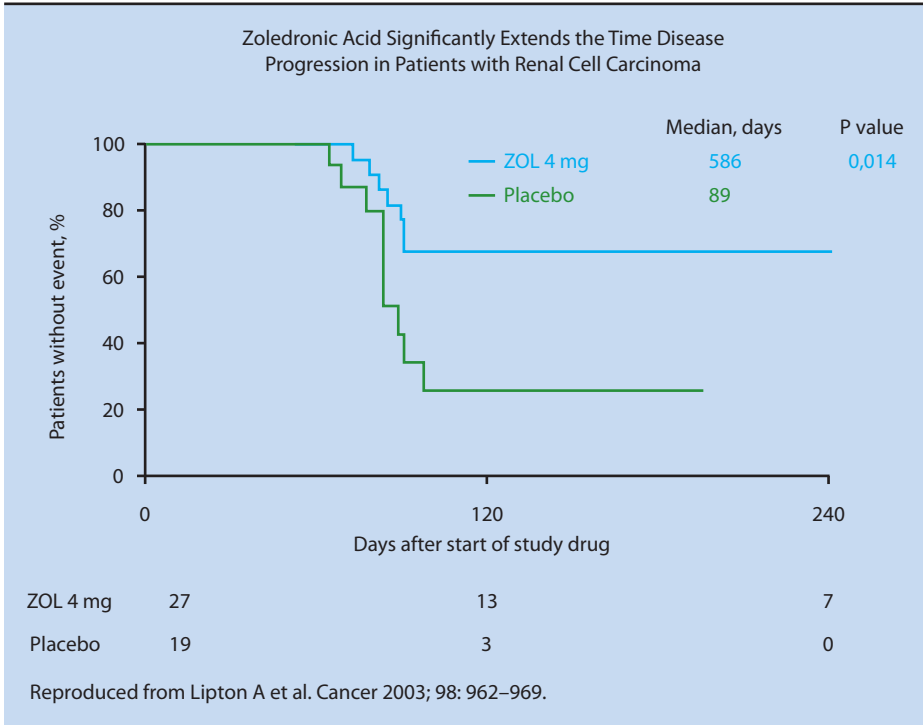
vacizumabem, který má také dlouhý biologický poločas (kolem 21 dní) (95). Pokud je operační výkon prováděn v době biologické léčby, bývá doporučováno přerušit léčbu sunitinibem a sorafenibem asi 7–10 dní před operací a u bevacizumabu by měl být tento interval delší, cca 3–4 týdny. Dle hodnocení takto operovaných 44 nemocných z M. D. Anderson Cancer Center Texas se však jeví bezpečné provedení operace i při mnohem kratším intervalu, kdy sunitinib a sorafenib byly vysazovány 24 hodin před operací a v souboru nebylo zaznamenáno vyšší riziko, které by zhoršovalo morbiditu či mortalitu

(71). Rovněž dle našich prvních zkušeností jsme nezaznamenali sklon k vyššímu riziku komplikací po punkčních intervencích (žilní či arteriální katétrizace v rámci infuzní terapie či transkaterální embolizace tumoru nebo při perkutánní radiofrekvenční termoablaci u mRCC léčeného sorafenibem) při tomto schématu. Tyto první příznivé zkušenosti zřejmě povzbudí aplikaci biologické léčby již neoadjuvantně v případě, kdy primární tumor, nádorový trombus či metastáza se svým rozsahem jeví primárně jako inoperabilní a po takovéto systémové léčbě pak může dojít k usnadnění resekability (106).

Graf 1a. V posledních letech se novým zlatým standardem v prevenci a léčbě skeletálních komplikací (SRE) u nemocných s pokročilým karcinomem ledviny stal zoledronát. Při podání zoledronátu dochází k statisticky významnému prodloužení doby do progresu onemocnění a oproti placebu dochází k signifikantnímu oddálení vzniku skeletálních komplikací o téměř jeden rok (352 dnů resp.). Jedná se o situaci s velmi příznivým efektem, která byla prokázána u řady dalších solidních tumorů. V případě karcinomu ledviny se jedná o snížení rizika rozvoje kostních komplikací dokonce o 58%. Upraveno podle (67)



Graf 1b.



Biologická léčba a její efektivita dalších histologických typů karcinomu ledviny

Zatímco u světlebuněčného (dříve také konvenčního) karcinomu byl potvrzen efekt řady nových preparátů pro cílenou biologickou léčbu, nebylo zcela jasné, zda se stejná efektivita týká také dalších typů karcinomu ledviny. Studie, hodnotící efekt sunitinibu a sorafenibu v 1. linii

léčby u papilárního RCC (PRCC) a chromofobního RCC (ChRCC), zahrnovala celkem 53 nemocných, kdy PRCC mělo 41 (77%) a ChRCC mělo 12 (23%) nemocných. Celkově byl v souboru hodnocen RR, PFS a OS s výsledkem 10%, 8,6 měsíců a 19,6 měsíců. Objektivní odpověď byla prokázána celkem u 5 nemocných a jednalo se o 2 případy (4,8%) s PRCC (oba pacienti léčeni sunitinibem) a o 3 (25%) s ChRCC (2 nemoc-

ní léčení sorafenibem a 1 léčen sunitinibem). Studie zhodnocena, že biologická léčba může prodloužit PFS u nemocných s PRCC a ChRCC, ale především u PRCC se jedná o menší efektivitu ve srovnání s konvenčním světlebuněčným RCC. Při porovnání efektivitu u PRCC se jednalo u sunitinibu o PFS 11,9 měsíců a u sorafenibu 5,1 měsíců ($P < 0,001$) (41). Další studií, analyzují vliv biologické léčby na jednotlivé subtypy karcinomu ledviny, je studie hodnotící efektivitu temsirolimu v rámci 1. linie léčby mRCC (40). Celkem 18% z celkového počtu 626 nemocných mRCC a s nepříznivými charakteristikami a tedy špatnou prognózou, kteří dostávali v 1. linii léčby buď samotný IFN- α nebo temsirolimus nebo kombinaci obou – tj. temsirolimus + IFN- α , mělo jiný než světlebuněčný karcinom. Celkem 75% z této podskupiny tvořili nemocní s papilárním – PRCC, což odpovídá situaci, že PRCC je druhým nejčastějším typem RCC a tvoří v různých sestavách 10–15% případů. U všech histologických typů byl zaznamenán příznivý efekt z léčby temsirolimem a na rozdíl od předchozí studie, kde byl spíše sklon k menší efektivitě při léčbě sorafenibem a sunitinibem, byl při užití temsirolimu sklon k většímu benefitu než u světlebuněčného RCC (15). Tento rozdílný výsledek podporuje teorii, že jednotlivé histologické typy RCC mohou být ovlivněny odlišnými způsoby molekulární léčby a další studie zřejmě upřesní optimální volbu cílené biologické léčby. Pro situace, kdy bude uvažováno o zahájení systémové léčby mRCC již neoadjuvantě před nefrektomií, tak kromě stanovení prognostických faktorů (viz. níže), vyvstává otázka vhodnosti provedení biopsie a stanovení histologie ještě před volbou optimálního preparátu systémové léčby.

Prognostické faktory

Podobně, jako se jeví rozdílný potenciál efektivity nových režimů cílené léčby v závislosti na histologickém typu mRCC, je zjevné, že existuje celá řada dalších faktorů, které jsou pro výběr optimální léčby důležité. Mezi nejvýznamnější prognostické faktory pro odhad přežití u RCC patří stanovení klinického stadia (TNM) (obrázek 14), i když také při této klasifikaci lze objevit kontroverzní údaje (24). V klinickém stadiu I (T_1N_0) je ve většině sledovaných souborů pacientů doba pětiletého přežití více než 90%. V klinickém stadiu II (T_2N_0) se jedná o 5leté přežití mezi 75–95% a ve stadiu III (T_3N_0 nebo T_3N_1) u nemocných po nefrektomii v rozmezí 60–70%. Ve IV stadiu (T_4N_2 nebo M_1) je 5leté přežití uváděno mezi 15–30% (63) a kdy je medián přežití v tomto stadiu uváděn pouze mezi 16–20 měsíci.

Při diseminaci dosáhne pětiletého přežití méně než 10 % nemocných (90).

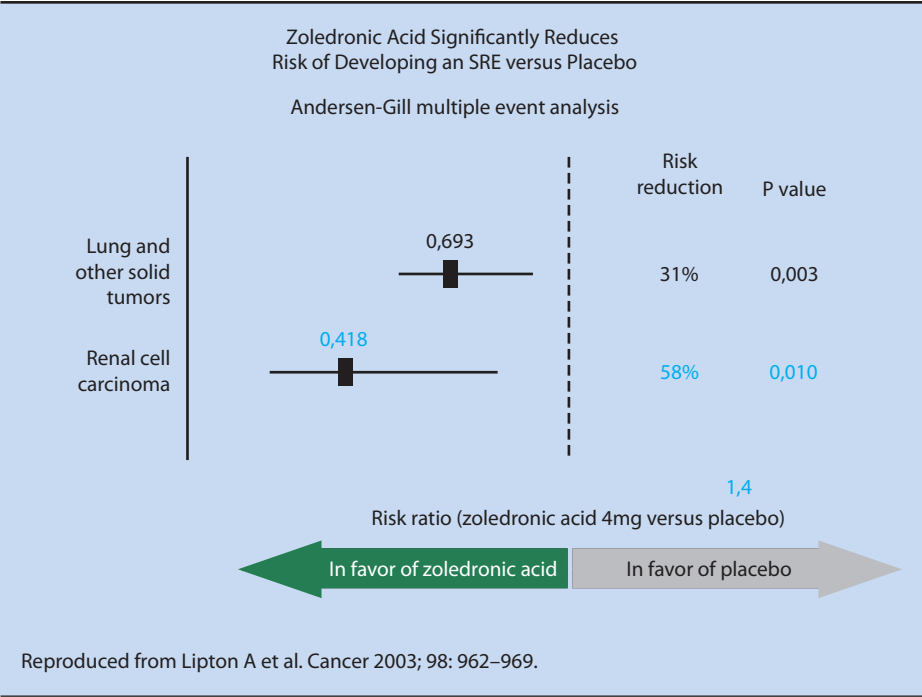
Kromě samotné TNM klasifikace bylo analyzami souborů nemocných s mRCC zjištěna řada dalších parametrů a klinických charakteristik (61), podle kterých lze nemocné rozčlenit do skupin s rozdílnou prognózou. Mezi prognostické ukazatele patří tradičně řada anatomických parametrů se vztahem k RCC (tabulka 1) a dále pak celá řada parametrů histologických (hodnocení gradingu malignity – podle buněčných jader – celkem čtyři kategorie v systému Fuhrmanové, histologický subtyp, sarkomatoidní charakter, přítomnost tumorózních nekrotéz, invaze kalichopánvičkového systému, mikrovaskulární invaze) a klinických nálezů (PS – performance status, paraneoplastické projevy tumoru, trombocytóza, zánětlivá odpověď atd.) (61).

Nověji v době biologické léčby např. Choueiri definoval prognostické faktory na souboru 120 nemocných s mRCC léčených sunitibem, sorafenibem, bevacizumabem nebo axitinibem a navrhl stratifikaci do rizikových skupin. Multivariantní analýza identifikovala nezávislé prognostické faktory pro předpověď přežití bez progresu onemocnění. Mezi ně patří doba mezi diagnózou a současnou léčbou (< 2 roky), hladina krevních destiček a neutrofilů, hladina sérového korigovaného kalcia, a celkový stav pacienta dle kritérií ECOG (42). V souvislosti s pokroky a vývojem nových molekulárních biomarkerů a také v souvislosti s rozvojem a detailnějším poznáním mechanismu účinku cílené biologické léčby lze předpokládat také uplatnění a stoupající význam těchto nových molekulárních faktorů a parametrů. Jedná se například o HIF-faktor, hladiny VEGF-faktoru a jeho ligandy a receptory, p53, CD44, mutace VHL-genu či metaloproteinázové matrix atd. (61). V době cílené léčby se využívají také například prognostická kritéria vypracovaná v Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (78, 79), která byla využita v klinických studiích III. fáze při hodnocení efektivity nových preparátů pro cílenou léčbu mRCC. Základní prognosticky nepříznivé charakteristiky a parametry u mRCC shrnuje tabulka 2.

Podle počtu vyjádřených prognostických faktorů jsou nemocní zařazeni do jednotlivých rizikových skupin, jak je přehledně uvedeno v tabulce 3.

Je zřejmé, že s probíhajícím výzkumem a hledáním optimální systémové cílené léčby pro nemocné s mRCC bude pokračovat snaha o co nejlepší předpověď prognózy jednotlivých skupin nemocných a podle těchto předpovědních kritérií výběr optimální léčebné strategie.

Graf 1c.



Tabulka 1. Prognostické faktory (PF) karcinomu ledviny

Anatomické PF	Histopatologické PF	Klinické PF
■ velikost tumoru	■ grading podle Fuhrmanové	■ performance status (PS)
■ metastázy	■ histologické subtypy	■ kachexie a její projevy
■ venózní invaze	■ mikrovaskulární invaze	■ trombocytóza
■ poškození mízních uzlin	■ tumorózní nekrózy	

Tabulka 2. Prognostické faktory pro metastatický karcinom ledviny

PS – výkonnostní stav (performance status podle Karnofského) < 80 %
LDH > 1,5x horní limit normy
hemoglobin < dolní limit normy
korigovaná koncentrace kalcia > 2,5 mmol/l
neprovedení nefrektomie

Tabulka 3. Rizikové skupiny nemocných s mRCC podle přítomnosti prognostických faktorů

Riziková skupina	Počet nepříznivých prognostických faktorů	Medián doby přežití
příznivá	0	20 měsíců
intermediální	1 nebo 2	10 měsíců
nepříznivá	3 a více	4 měsíce

Tabulka 4. Definice prognosticky nepříznivé skupiny mRCC pro indikaci temsirolimu (přítomnost 3 a více faktorů)

LDH > 1,5x horní limit normy
hemoglobin < dolní limit normy
korigovaná koncentrace kalcia > 2,5 mmol/l
interval < 1 rok od diagnózy k rozvoji metastatického onemocnění
PS podle Karnofského ≤ 70 %
≥ 2 místa metastatického poškození

Například pro klinickou studii hodnotící mTOR-inhibitor temsirolimus bylo třeba k zařazení do prognosticky nejméně příznivé skupiny přítomnost alespoň tří ze šesti vybraných rizikových faktorů (tabulka 4).

Výběr optimální systémové léčby

Na základě dosud publikovaných studií, hodnotících efekt systémové léčby u mRCC a jejich případných dalších dílčích analýz, je v současnosti možno na základě řady údajů a parametrů vybrat

Tabulka 5. Faktory a kritéria pro optimální systémovou léčbu RCC

Předchozí léčba	Prognostické kategorie	Histologický typ RCC	Terapie	Možnosti
bez systémové léčby	příznivá		sunitinib *beva + INFa	HD IL-2 INFa sorafenib
	intermediální		dtto	sorafenib
	nepříznivá	*papilární (PRCC) chromofobní (ChRCC)	temsirolimus	sunitinib klinické studie
předchozí léčba	cytokiny		sorafenib	sunitinib bevacizumab
	*VEGR/mTOR inhibitory		everolimus	sekvenčně MKI

*bevacizumab + IFN-α – redukce dávky interferonu (IFN-α) vede ke snížení toxicity této kombinace při zachovaném přínosu této kombinace

*papilární (PRCC) a chromofobní (ChRCC) – asi menší efektivita léčby sorafenibem a sunitinibem; naopak užití temsirolimu u PRCC se jeví sklonem k většímu benefitu než u světlobuněčného RCC

*rezistence na VEGF automaticky neznamená rezistenci na inhibitory mTOR, jakým je everolimus

Tabulka 6. Přehled současných možností systémové léčby RCC a doporučených dávkovacích schémat

sunitinib (83)	sunitinib 50 mg p.o. 1x denně po dobu 4 týdnů, následováno 2týdenní přestávkou v opakujícím se cyklu do progresu nebo do projevů neakceptovatelné toxicity
sorafenib (20)	sorafenib 400 mg p.o. 2x denně nejméně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po jídle do progresu nebo do projevů neakceptovatelné toxicity
bevacizumab + interferon (22)	bevacizumab 10 mg/kg i.v. každé 2 týdny do progresu nebo do projevů neakceptovatelné toxicity interferon 9 mil. s.c. IU 3x týdně maximálně 52 týdnů nebo do progresu nebo do projevů neakceptovatelné toxicity
temsirolimus (40)	temsirolimus 25 mg i.v. infuze 30–60 min 1x týdně do progresu nebo do projevů neakceptovatelné toxicity
everolimus (81)	everolimus 10 mg p.o. 1x denně do progresu nebo do projevů neakceptovatelné toxicity
interleukin-2 (124)	interleukin-2 v dávce 600 000 až 720 000 I.U./kg i.v. během 15 minut každých 8 hodin do projevů toxicity nebo 14 pětidenních cyklů, se 7–10denní přestávkou
interferon alfa-2a + interleukin-2 (16) (85)	interleukin-2 (IL-2) 18 mil. I.U./m ² denně v kontinuální infuzi den 1–5; opakování po 6denní pauze (indukce), dále po 3 týdnech 18 mil. I.U./m ² denně v kontinuální infuzi den 1–5 (udržovací fáze) interferon alfa-2a v dávce 6 mil. s.c. I.U. 3x týdně během každého cyklu IL-2
gemcitabin kapecitabin (117)	gemcitabin 1 000 mg/m ² den 1, 8 a 15 kapecitabin 830 mg/m ² 2x denně; den 1–21 opakování každých 28 dní

optimální léčebný režim. Pro výběr optimální systémové léčby jsou důležité údaje o případné předchozí léčbě, stanovení prognostických kritérií a zohlednění histologického typu RCC. Využití dostupných dat pro algoritmus systémové léčby mRCC je přehledně uvedeno v tabulce 5 a v současnosti doporučovaná aplikační schémata pro systémovou léčbu mRCC jsou uvedena v tabulce 6.

Kromě již široce diskutované biologické léčby, která je nyní základem a standardem systémové léčby mRCC, byly zkoušeny nové režimy chemoterapie (gemcitabin/kapecitabin) (117), či také adjuvantní vakcinace s použitím dendritických buněk (9, 35) nebo s použitím autologních „heat shock“ proteinů odvozených od nádoru (chaperony) (1). Na zvážení v našich

podmínkách, kdy mnohdy pro naše nemocné není dostupná standardní biologická léčba v I. linii, zůstává také možnost adjuvantní pooperační aktinoterapie. Je možno o ní uvažovat v individuálních případech, například u nemocných s pozitivními resekčními okraji či uzlinami a u pokročilých tumorů T3–4 s perineurálním šířením nebo infiltrací oblasti pánevičky (112).

Závěr

V posledních několika letech byly učiněny v systémové léčbě mRCC významné pokroky, takže cílená biologická léčba je považována za standardní postup v I. a II. linii léčby generalizovaného onemocnění. Chirurgická léčba, případně některé další alternativní metody, zůstávají přínosem v rámci komplexní integrované

péče o nemocné s lokálně pokročilým a mRCC. Vzhledem k významné heterogenitě tohoto onemocnění bude pokračováno v hledání optimálních postupů na základě individuálních prognostických faktorů. Další studie hodnotící nové režimy cílené terapie mohou přispět k upřesnění nových léčebných algoritmů a zlepšit výsledky péče o tyto nemocné.

Literatura

1. Aalamian M, Fuchs E, Gusta R, Levey DL, et al. Autologous renal cell cancer vaccines using heat shock protein-peptide complexes. *Urol Oncol* 2006; 24: 425–433.

2. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000; 27: 177–186.

3. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: A Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1188–1194.

4. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, et al. IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: Long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001; 85: 1130–1136.

5. Babjuk M, Matoušková M, Novák J. Zhoubné nádory ledvinového parenchymu dospělého věku. In: Doporučené diagnostické a léčebné postupy u urologických nádorů, Galén Praha 2003; 37–43.

6. Babjuk M. Přínos operační léčby u nemocných s generalizovanými nádory ledvin v éře cílené biologické léčby. *Ces Urol* 2009; 13(1): 108–109.

7. Barocas DA, Chang SS. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of targeted therapy. *AUA News* 2008; 13(10): 1–6.

8. Beldegrun AS, Klatte T, Shuch B, Larochelle JC, Miller DC, Said JW, Riggs SB, Zomorodian N, Kabbinnar FF, Dekernion JB, Pantuck AJ. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989–2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer* 2008; PMID: 18823034.

9. Bernsten A, Geertsens PF, Svane IM. Therapeutic dendritic cell vaccination of patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 50: 34–43.

10. Blom JH, van der Poel HG, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 1999; 36: 570–575.

11. Canfield SE, Kamat AM, Sanchez-Ortiz RF, et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1–2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J Urol* 2006; 175: 864–869.

12. Ctvrtlík F, Heřman M, Študent V, Tichá V, Minařík J. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. *Eur J Radiol* 2008; 14: 243–252.

13. Dreicer R, Galbraith SS, Davis CS, a kol. Surgical resection of metastatic renal cell carcinoma: The University of Iowa experience. *Urol. Oncol* 1997; 3: 99–101.

14. Dušek L, Pavlík T, Koptíková J, Mužík J, Májek O, Abrahámová J, Vyzula R, Fínek J, Študent V, Babjuk M. Nový informační systém umožňuje predikce epidemiologické a léčebné zátěže u urologických malignit v České republice. *Ces Urol* 2009; 13(1): 99–100.

15. Dutcher JP, Szczylík C, Tannir N, et al. Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) (meeting abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25: 5033.

16. Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 157–162.
17. Dvořáček J. Nádory ledvin In: Dvořáček J. Urologie praktického lékaře. Praha: ISV, 2000: 129–133.
18. Eret V, Hora M, Ferda J, Chudáček Z, Hes O, Ůrge T, Klečka J. Nejnovější metodiky v chirurgické léčbě nádorů ledvin. *Ces Urol* 2009; 13(1): 24–25.
19. Eret V, Hora M, Klečka J, Stránský P, Ferda J, Hes O, Ůrge T. Laparoscopic radical nephrectomy-the cohort of 150 patients. *Cas Lek Cesk* 2007; 146(10): 758–762.
20. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylak C, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 125–134.
21. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, et al. A randomised, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3.
22. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, et al. AVOREN Trial investigators: Bevacizumab plus interferon α -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605): 2103–2111.
23. Fiala R, Všecká J. Laparoskopická ručně asistovaná resekce ledvin za využití radiofrekvenční koagulace. *Ces Urol* 2008; 12(2): 117 Abstract 60.
24. Ficarra V, Galfano A, Mancini M, et al. TNM staging system for renal-cell carcinoma: current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2007; 8: 554–558.
25. Flanigan RC, Mickisch GH, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071–1076.
26. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. 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.
27. Fourquier P, Regnard JF, Rea S, et al. Lung metastases of renal cell carcinoma: results of surgical resection. *Eur J Cardiothor Surg* 1997; 11: 17–21.
28. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 431: 187–192.
29. Gronka L, Poršová M, Kolombo I, Poněšický J, Porš J, et al. Karcinom ledviny – současné trendy. *Urolog. pro Praxi* 2008; 9(3): 120–127.
30. Hanuš T. Surgical management of renal tumours with vena cava involvement: is it a job of urologists? *Ces Urol* 2009; 13(1): 25–28.
31. Hartmann I, Student V, Grepl M, Hrabec M, Vidlář A. Laparoskopická nefrektomie – zlatý standard? *Ces Urol* 2008; 12(2): 116 Abstract 58.
32. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007; 177(3): 862–866.
33. Heng DY, Rini BI, Garcia J, Wood L, Bukowski RM. Prolonged complete responses and near-complete responses to sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5(7): 446–451.
34. Hentschel SJ, Rhines LD, Shah HN, Burton AW, Mendel E. Percutaneous vertebroplasty in vertebra plana secondary to metastasis. *J Spinal Disord Tech* 2004; 17(6): 554–557.
35. Holt L, Ramoner R, Zelle-Rieser C, et al. Allogeneic dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma with or without cyclophosphamide. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 54: 663–670.
36. Hora M, Eret V, Ferda J, Chudáček Z, Mírka H, Hes O, Ůrge T, Klečka J. Novinky v diagnostice a chirurgické léčbě nádorů ledvin. *Ces Urol* 2009; 13(1): 21–23.
37. Hora M. Nádory ledvin. *Urolog. pro Praxi* 2005; 1: 28–30.
38. Hora M, Klečka J Jr., Stránský P, Hes O. Antegrádní provedení miniinvasivní nefroureterektomie (Laparoskopická nefrektomie s následnou endoskopickou excízi ureterovezikální junkce). *Ces Urol* 2005; 9(2): 29.
39. Hock LM, Lynch J and Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Result program data. *J Urol* 2002; 167: 57.
40. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.
41. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Zhou M, Rini BI, Bukowski RM, Escudier B. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 127–131.
42. Choueiri TK, Rini BI, Garcia JA, Baz RC, Abou-Jawde RM, Thakkar SG, Elson P, Mekhail TM, Zhou M, Bukowski RM. Prognostic factors associated with long-term survival in previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 249–255.
43. Jacobsohn KM, Wood CG. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006; 33: 576–582.
44. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: Phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 594–599.
45. Jonasch E, Wood C, Tamboli P, et al. Vaccination of metastatic renal cell carcinoma patients with autologous tumour-derived vitespen vaccine: clinical findings. *Br J Cancer*. 2008; 98(8): 1366–1341.
46. Kaplan O, Köhler O, Kočárek J, Belej K, Drlík P, Pokorný J, et al. Roboticky asistované resekce tumoru ledvin – první zkušenosti. *Ces Urol* 2008; 12(2): 118 Abstract 62.
47. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261–2266.
48. Kawaciuk I. Epidemiologie karcinomu ledviny, *Urolog. pro Praxi* 2005; 6: 248–252.
49. Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. *Galen* 2005.
50. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, Kleid MD, Shuch B, Zomrodian N, Kabbavar FF, Belldgrun AS. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1189–1195.
51. Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7388.
52. Klener P, Abrahámová J. Nádory ledvin. In: Klener P. Klinická onkologie, Galén a Karolinum 2002: 435–442.
53. Kolombo I, Chrobok J, Poněšický J, et al. Our first experience with replacement for vertebral body by Synex® device for spine metastatic disease of urooncological patients. *Eur Urol Meetings 2007; Abstracts of the EAU 7th Central European Meeting 26–27 October 2007, Zagreb, Croatia, Vol 2, Issue 7, Abstract 98, ISSN 1872–7174.*
54. Kolombo I, Kolombová J, Beňo P, Toběrný M, a kol. Mezioborová spolupráce v urologii. *Urolog. pro Praxi* 2007; 8(6): 262–267.
55. Kolombo I, Kolombová J, Dvořáček J, Hanuš T, et al. Skeletální postižení v uroonkologii, *Galén* 2005.
56. Kolombo I, Kolombová J, Vlášek T. Místo bisfosfonátů při skeletálním postižení v uroonkologii, *Urolog. pro Praxi* 2006; 5: 228–242.
57. Kolombo I, Kříž R, Janoušková L, Poněšický J, Beňo P, Toběrný M, Černohorský S, Bartůněk M, Tobiáš J, Čech M, Beneš P. Selective embolization and radiofrequency ablation of renal mass in polymorbid and elderly patients – our experience. *Eur Urol Meetings 2007; Abstracts of the EAU 7th Central European Meeting 26–27 October 2007, Zagreb, Croatia, Vol 2, Issue 7, Abstract 26, ISSN 1872–7174.*
58. Kolombo I, Toběrný M, Černohorský S, et al. Laparoskopické roboticky asistované operace ledvin. *Endoskopie* 2008; 17(1–2): 35–42.
59. Kolombo I, Toběrný M, Černohorský S, et al. Robotic surgery in urology. *New EU Magazine of Medicine* 2008; 2: 84–93.
60. Kozłowski JM. Management of distant solitary recurrence in the patients with renal cancer. *Contralateral kidney and other sites. Urol Clin North Am* 1994; 21: 601–624.
61. Lam JS, Klatte T, Kim HL, et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2008; 65: 235–262.
62. Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, Belldgrun AS. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2005; 6: 7–18.
63. Lang H, Jacquemin D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *EAU Update Series* 2003; 1: 215–219.
64. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CHM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005; 174: 1759–1763.
65. Lenko V, Čermák A, Kala Z, Kysela P, Pacík D. Prvé skúsenosti s využitím rádiofrekvenčnej energie pri resekcijných nefron šetriacich výkonech pri ochoreniach obličiek. *Ces Urol* 2008; 12(2): 120 Abstract 65.
66. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, et al. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 1794–1801.
67. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98(5): 962–969.
68. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Mersenburger AS, Mulders PFA, Patard J-J, Sinescu IC, EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU, Update 2007. www.uroweb.org.
69. Ljungberg B. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93: 118–125.
70. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993; 150: 463–466.
71. Margulis V, Martin SF, Tannir N, et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; 180: 94–98.
72. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boucherhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 832.
73. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470–1476.
74. Melichar B. Metastatický karcinom ledviny. In: Dvořáček J. Uroonkologie. Praha: Galén, 2005; 51–60.
75. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon α -based immunotherapy compared with interferon α alone for metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 966–970.
76. Montie JE, Stewart BH, Straffon RA, et al. The role of adjuvantive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 117: 272–275.
77. Morávek P. Nádory ledvin a horních močových cest. Chirurgická terapie. In: Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. Galén a Karolinum, 2005: 44–56.
78. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M, et al. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6302S.
79. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454–463.

80. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, Baum CM, Kattan MW. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 113(7): 1552–1558.
81. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
82. Motzer RJ, Figlin RA, Hutson TE, et al. Sunitinib versus interferon alfa (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*, suppl 2007; 25: abstract 5024.
83. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.
84. Navrátil P, Pacovský J, Všetická J, Podhola M, Matějková M, Zachoval R. Resekce ledvin radiofrekvencním nožem – radikalita a destrukce funkčního parenchymu. *Ces Urol* 2008; 12(2): 120 Abstract 64.
85. Negrier S, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1273–1278.
86. Ota H, Yasumoto T, Okada K, et al. A case of successful combination therapy with trans-arterial embolization, trans-arterial chemotherapy and radiofrequency ablation therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35(12): 2103–2105.
87. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
88. Patard JJ. New treatment options for renal cell cancer – critical evaluation. *Eur Urol Suppl* 2008; 7(5): 443–446.
89. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2763.
90. Petruželka L. Nový algoritmus léčby metastazujícího onemocnění karcinomu ledviny. *Ces Urol* 2009; 13(1): 33–36.
91. Pfannen-schmidt J, Hoffmann H, Muley T, et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1653–1657.
92. Pilz S, Meimarakis G, Wichmann MW, et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1082–1087.
93. Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2007; 177(6): 1978–1984.
94. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, Motzer RJ, Bycott P, Liao KF, Fredro J, Trask PC, Kim S, Rini BI. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8(11): 975–984.
95. Roman CD, Choy H, Nannery L, et al. Vascular endothelial growth factor – mediated angiogenesis inhibition and postoperative wound healing in rate. *J Surg Res* 2002; 105: 43.
96. Rosenberg JE, Motzer RJ, Michaelson MD, et al. Sunitinib therapy for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results of two phase II trials and prognostic factor analysis for survival. *J Clin Oncol suppl* 2007; 25: abstract 5095.
97. Rovný A, Filipínský P, Šabacký I, et al. Nádory ledvin. In: Adam Z, Vorlíček J. Speciální onkologie. Masarykova Univerzita Brno, 2002: 139–149.
98. Russo P, Synder M, Vickers A, et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Scientific World Journal* 2007; 7: 768.
99. Ruutu M, Bono P, Taari K. Resection of renal cell cancer metastases: Where do we stand in 2008? *Eur Urol Suppl* 2008; 7(5): 436–442.
100. Sachs DC, Inamasu J, Mendel EE, Guiot BH. Transoral vertebroplasty for renal cell metastasis involving the axis: case report. *Spine* 2006; 31(24): E925–E928.
101. Sengupta S, Leibovich B, Blute M, et al. Surgery for metastatic renal cell cancer. *World J Urol* 2005; 23: 155.
102. Sengupta S, Zincke H, Leibovich BC, Blute ML. Surgical treatment of stage pT3b renal cell carcinoma in solitary kidneys: a case series. *BJU Int* 2005; 96(1): 54–57.
103. Shuto T, Inomori S, Fujino H, Nagano H. Gama knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 2006; 105: 555–560.
104. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008; 113(7): 1641–1648.
105. Shuch B, La Rochelle JC, Wu J, Klatte T, Riggs SB, Kabbinavar F, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Performance status and cytoreductive nephrectomy: redefining management in patients with poor performance. *Cancer* 2008; 113(6): 1324–1331.
106. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008; 102: 692–696.
107. Shvarts O, Seligson D, Lam J, et al. p53 is an independent predictor of tumor recurrence and progression after nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173: 725.
108. Schaefer O, Lohrmann C, Markmiller M, Uhrmeister P, Langer M. Technical innovation. Combined treatment of a spinal metastasis with radiofrequency heat ablation and vertebroplasty. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(4): 1075–1077.
109. Skotnicki JS, Leone CL, Smith AL. Design, synthesis, and biological evaluation of C-42 hydroxyesters of rapamycin: the identification of CCI-779. *Clin Cancer Res* 2001; 7(Suppl): 3749S–3750S.
110. Sudisch C, Murthy SC, Kim K, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 996–1003.
111. Sun S, Lang EV. Bone metastase from renal cell carcinoma: Preoperative embolization. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 263–269.
112. Svoboda T, Fínek J, Holubec L. Adjuvantní léčba nádorů ledvin. *Ces Urol* 2009; 13(1): 29.
113. Swanson DA, Orovan WL, Johnson DE, a kol. Osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Urology* 1981; 18: 556–561.
114. Swanson DA. Metastazující karcinom ledviny: Integrate chirurgické léčby a systémové farmakoterapie. *AUA Update Series* 2003; české vydání 7: 1–8.
115. Šafařík L, Novák K, Sedláček J, Macek P, Pešl M, Sobotka R, Dvořáček J. Progress of laparoscopic surgery in adults at the Department of Urology of the First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital. *Cas Lek Cesk* 2007; 146(10): 806–808.
116. Študentová H, Melichar B. Everolimus v léčbě nádorových onemocnění. <http://www.farmakoterapie.cz/cz/Cla-nek/992>.
117. Stadler WM, Halabi S, Rini B, et al. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in metastatic renal cancer: a report of Cancer and Leukemia Group B protocol 90008. *Cancer*. 2006; 107: 1273–1279.
118. Tamaskar I, Garcia JA, Elson P, Wood L, Mekhail T, Dreicer R, Rini BI, Bukowski RM. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008; 179(1): 81–86.
119. Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *Word J Surg* 2007; 31: 802–807.
120. Unnithan J, Choueiri TK, Garcia-Saenz JA. Safety of VEGF-targeted tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and central nervous system (CNS) metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 766 (abstract no. 5047).
121. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, et al. Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999; 35: 197–203.
122. Wagner JR, Walther MM, Linehan WM, et al. Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with kidney in place. *J Urol* 1999; 162: 43–45.
123. Wronski M, Arbit E, Russo P, Galich JH. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 1996; 47: 187–193.
124. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127–3132.
125. Yen CP, Sheehan J, Patterson G, Steiner L. Gamma knife surgery for metastatic brain stem tumors. *J Neurosurg* 2006; 105: 213–219.
126. Zemanová M. Bezpečnost použití kombinace bevacizumab + interferon alfa v léčbě nemocných s karcinomem ledviny. *Ces Urol* 2009; 13(1): 110.

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU

Centrum robotické chirurgie a urologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30, Praha 5
kolomboi@seznam.cz

